Aus der Geburtshilflichen Abteilung des
Martin-Luther-Krankenhauses
Direktor: Prof. Dr. med. Gerhard Martius

Vergleichende Untersuchung zur medikamentösen Laktationshemmung der Präparate: ABLACTON, ANOVLAR 21 und ESTROVIS 4000 im Hinblick auf den postpartualen Blutungsbeginn

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Harriet Wossidlo
aus Hamburg

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546521_0077

Aus der Geburtshilflichen Abteilung des
Martin-Luther-Krankenhauses
Direktor: Prof. Dr. med. Gerhard Martius

Vergleichende Untersuchung zur medikamentösen Laktationshemmung der Präparate: ABLACTON, ANOVLAR 21 und ESTROVIS 4000 im Hinblick auf den postpartualen Blutungsbeginn

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Harriet Wossidlo
aus Hamburg

Referent: Professor Dr. med. Gerhard Martius
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. F. Neumann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 13.Mai 1974

D a n k
an meine Mutter, Dr.med. Herta Wossidlo

I N H A L T

1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Zielsetzung	1
1.2.	Physiologie der Laktation	3
1.3.	Geschichte und Methode der Laktations-inhibition und -suppression	5
1.4.	Kriterien einer optimalen Medikation	13
2.	METHODIK	15
2.1.	Indikation zur Laktationsinhibition	15
2.1.1.	Kontraindikation	16
2.2.	Angaben zu den Präparaten	17
2.2.1.	ABLACTON	17
2.2.2.	ANOVLAR 21	18
2.2.3.	ESTROVIS 4ooo	19
2.3.	Versuchsanordnung	21
2.3.1.	Klinische Beobachtungen (Protokollbogen)	23
2.3.2.	Katamnestische Erhebungen	24
2.3.3.	Kriterien zur Beurteikung der pri-Abstillerfolge	24
2.4.	Medikation	26
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	26
3.1.	Kennzeichnug der Lage	3o
3.2.	Beurteilung der Laktationshemmung	31
3.3.	Beginn der postpartualen Blutung	39
3.4.	Beobachtungen zum Lochialfluß	45

3.5.	Nebenwirkungen	48
3.5.1.	Casuistik	49
3.6.	Statistische Berechnungen	51
4.	DISKUSSION	53
4.1.	Abstillerfolg	53
4.2.	Blutungsbeginn	55
4.3.	Lochien	56
4.4.	Nebenwirkungen	57
4.5.	Klinische Empfehlung	59
5.	ZUSAMMENFASSUNG	62
6.	LITERATURVERZEICHNIS	64
7.	LEBENSLAUF	72

1. EINLEITUNG

1.1 Zielsetzung

Laktationsinhibition und -suppression erlangen heute eine zunehmende Bedeutung. Die Bereitschaft zum Stillen nimmt aus verschiedenen Gründen ständig ab. Untersuchungen in der BRD ergaben, daß 3/4 der Frauen, die nicht stillten, als Grund dafür Berufstätigkeit angaben (SCHREIBER,1965)[81]. In den USA werden bis zu 80 % aller Frauen primär abgestillt (zit. nach SCHOLZ,1967)[79]. Die Abstillfrequenz lag in der BRD nach Statistiken von 1965 bei 11 % der Mütter (SCHREIBER,1965)[81], und 1969 bei 28 % (CLOSS,1972)[13]. Es ist anzunehmen, daß dieser Trend in den nächsten Jahren sich verstärken wird. FELDWEG forderte 1941 eine ideale Stilldauer von sechs Monaten. So lange stillen nur noch 1,2 % der Frauen nach Untersuchungen von ECKHARDT (1962)[20].

Die Indikation zur Laktationshemmung stellt sich heute nicht mehr nur nach streng klinisch-therapeutischen Gesichtspunkten. Aus der veränderten Stellung der Frau in der heutigen Gesellschaft ergeben sich auch sozio-kulturelle Indikationen. Der individuelle Wunsch einer Frau nicht zu stillen, sei es aus sozio-ökonomischen Gründen (Beruf), kosmetischen oder anderen persönlichen Überlegungen, sollte akzeptiert werden. Die Forderung nach absolutem Stillzwang ist zu liberalisieren, da schwere Schädigungen oder Aufzuchtsstörungen bei künstlich ernährten Kindern nicht nachweisbar sind (KLACKENBERG, zit. nach FINKE, 1964)[24].

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch eine klinisch-statistische Analyse den laktationsinhibitorischen Effekt der Hormonpräparate ABLACTON, ANOVLAR 21 und ESTROVIS 4000 unter Berücksichtigung des postpartualen Blutungsbeginns zu untersuchen. Die Möglichkeit, die verschiedenen zur Auswahl stehenden Präparate untereinander zu vergleichen, wird erschwert durch die differierenden Beurteilungsmodi bei den zahlreichen Autoren. Daher lassen sich auch die stark voneinander abweichenden Erfolgsquoten erklären.

Um einen annähernd objektiven Vergleich zu ermöglichen, untersuchten wir die oben genannten Hormone unter einheitlichen Bedingungen. Es schien uns von Wert, den Erfolg eines Präparates nicht nur nach der Laktationsinhibition zu beurteilen, sondern auch im Hinblick auf den Beginn der postpartualen Blutung. Die erste Blutung post partum ist für diejenigen Frauen von Bedeutung, die mit einer hormonalen Kontrazeption erst nach dem Einsetzen der Periode beginnen. Für diese Frauen wäre ein verzögerter Zyklusbeginn nicht wünschenswert, zumal in 58 % der Fälle die erste postpartuale Menstruation, wenn sie nach 6 Wochen auftritt, ovulatorisch ist (KAMAL, 1969)[46].

1.2 Physiologie der Laktation

Bis heute ist der Vorgang der Laktation noch nicht restlos geklärt. Das Ingangkommen und die Aufrechterhaltung der Milchsekretion wird von einer Vielzahl hormonaler, neuraler und auch psychischer Impulse gesteuert. Hypothalamus, HVL, HHL und Ovar sind hauptsächlich an den Steuerungsmechanismen beteiligt. Man unterscheidet drei Phasen, die die Milchdrüse während der Gravidität auf die Laktation vorbereiten: Laktogenese, Galaktogenese, Galaktopoese und -kinese.

Laktogenese: Für die Aufbauleistungen in dieser Phase sind im wesentlichen die plazentaren Östrogene und Progesteron verantwortlich (FAUVET,1950)[22]. Dabei bewirken die Östrogene die Proliferation der Milchgänge, das Progesteron entwickelt das milchbildende Alveolarepithel (ROSENBERG,1962)[73].

Auch das Prolaktin wird während der Schwangerschaft vermehrt gebildet und ist wahrscheinlich an der Laktogenese beteiligt. Ein direkter Einfluß des Prolaktins auf die Brustdrüse konnte nachgewiesen werden (zit. nach UFER, 1972)[85].

Wahrscheinlich spielt die choriogene Prolaktin-Wachstumshormongruppe eine Rolle bei der Brustentwicklung während der Schwangerschaft (zit. nach MARTIUS, 1971)[56].

Die Milchsekretion wird bis zur Geburt über einen negativen "feed back"-Mechanismus zwischen plazentarem Östrogen/Gestagen und luteotropem Prolaktin gebremst.

Galaktogenese: Die plazentar-hypophysäre Phase der Laktationsauslösung wird als Galaktogenese bezeichnet. Das Ingangkommen der Laktation wird durch die Ausstoßung der Plazenta eingelei-

tet. Der Fortfall der plazentaren Steroidhormone - die Phase der 'relativen Steroidverarmung' (UFER,1972)[85] - hebt die Bremsung des Prolactin-Releasing-Factors (PRF) auf (SULMAN, 1970)[76]. Dadurch wird das Prolaktin im HVL vermehrt gebildet; seine Konzentration im Serum steigt steil an (JANTZEN,1967)[43]. Der laktotrope Effekt des Prolaktins ist der auslösende Faktor der Milchsekretion (KAISER u. REGENSBURGER,1952; BATES et al. zit. nach ROSENBERG,1962)[45,73]. Die laktierende Brust zeigt eine Reihe typischer Stauungssymptome: Schwellung, Volumenzunahme und verstärkte Venenzeichnung der Mammae mit Hitze und Rötung sowie Verhärtungen mit Knoten- oder Strangbildung.

Galaktopoese und Galaktokinese: In dieser Phase der Laktation wird die Milchbildung aufrechterhalten und die Brustdrüse aktiv entleert. Die andauernde Milchsekretion aus den Drüsenzellen erfolgt durch den Saugreiz des Kindes und die damit verbundene Entleerung der Brust (HAUSER u.GRÜNINGER,1960)[37]: der Saugreiz bewirkt über einen neuro-hypophysären Reflexbogen die Ausschüttung von Oxytocin aus dem HHL.

Oxytocin bewirkt nicht nur eine Druckerhöhung in den Milchgängen, sondern wahrscheinlich auch das Inganghalten der Prolaktinproduktion (FRIEDMANN u. SACHTLEBEN, 1961)[29].

Die Milch wird bei der aktiven Entleerung der Mamma durch die Kontraktion der Myoepithelien der Milchacini ausgepreßt, der sog. 'Milk-ejekting-effect'. Auch hier ist der Wirkungsmechanismus des Oxytocins entscheidend beteiligt.

1.3 Geschichte und Methode der Laktationsinhibition und -suppression

Wöchnerinnen, die nicht stillen, haben meistens 6 bis 8 Tage die typischen Stauungssymptome der laktierenden Brust. Diese Erscheinungen sind fast immer mit Schmerzen verbunden und werden von den Frauen als sehr unangenehm empfunden (HALFPAP, 1963)[36]. Um ihre Beschwerden zu lindern, wird eine Vielzahl von Maßnahmen vorgeschlagen:

1) Die konservativ-symptomatische Behandlung

Sie besteht in Ruhigstellung der Brust mit Stillbüstenhaltern, Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr bei gleichzeitiger Entwässerung durch Diuretika und salinen Laxantien. Außerdem wird die Brust 2-3 mal täglich mit Alkohol- oder Eisumschlägen gekühlt und mit heparinhaltigen Salben eingerieben. Zusätzlich werden oft noch Analgetika und Sedativa gegeben. Diese Methode ist langwierig, schmerzhaft und für die Frauen und das Pflegepersonal gleichermaßen belastend. Der Milcheinschuß läßt sich so gut wie nie verhindern, und auch bei der Unterdrückung einer schon bestehenden Laktation sind die Ergebnisse in den meisten Fällen nur unbefriedigend (HÜTHER u. TEICHER, 1971)[41].

So ist die Suche nach einer Therapie gerechtfertigt, die das Abstillen erleichtert. Der Oberbegriff 'Abstillen' wurde von SCHOLZ (1967)[79] in primäres und sekundäres Abstillen unterteilt. Er definiert primäres Abstillen als L a k t a t i o n s i n h i b i t i o n und versteht darunter die Verhinderung des Milcheinschusses. Dagegen grenzt er die L a k t a t i o n s s u p p r e s s i o n ab (sekundäres Abstillen).

Dabei handelt es sich um die Unterdrückung einer schon bestehenden Laktation. Besonders bei der medikamentös-hormonalen Therapie des Abstillens zeigen diese beiden Phasen verschiedene Ansprechbarkeit gegenüber einer Hormonbehandlung. In der Literatur finden sich zur Laktationsinhibition häufiger Erfolgsangaben als zur Laktationssuppression, wenn eine Unterteilung in primäres und sekundäres Abstillen vorgenommen worden ist (FERNANDEZ,1970; HAUSER u. GRÜNINGER,1960; HÜTHER u. TEICHER,1971; HEPP,1972; MARTIN,1969; SLUNSKY,1972; SCHOLZ, 1967,1971)[23,37,39,41,57,75,79,80].

Nachdem FAUVET 1941 den laktationsinhibitorischen Effekt der Plazentarhormone nachgewiesen hat, werden Östrogene, Gestagene und auch Androgene oder Kombinationen zur Laktationsinhibition und -suppression postpartual verwendet. Dadurch wird der steile Hormonabfall nach Ausstoßung der Plazenta ausgeglichen und der korrelative Anstieg des Prolaktin verhindert. Es entsteht eine Hormonsituation, die der Steroidkonzentration im Blut während der Gravidität entspricht (ROSENBERG u. POTS,1962)[73]. In der Literatur finden sich zahlreiche Untersuchungen zur hormonalen Laktationshemmung:

2) a) Wirkung der Androgene

Nachdem ROBSON schon 1937 die Laktation erfolgreich bei Mäusen mit Testosteron und Testosteron Propionat unterdrücken konnte (zit. nach KURZROCK,1938)[51], berichteten KURZROCK und O'CONNELL (1938)[51] und DODEK (1954)[19] über den laktationsinhibitorischen Effekt von Testosteron bei Frauen.

PICHETTE und SIEBER (1957)[65] beschrieben ihre Erfolge, die sie mit einer einmaligen Injektion von Testosteron Enanthat hatten. Obwohl diese positiven Resultate über den laktationshemmenden Effekt der Androgene vorlagen, schlossen sich zahlreiche Untersuchungen über das Abstillen mit Östrogenen an.

2) b) Wirkung der Östrogene

Das Schrifttum über die Hemmung der Laktogenese mit Östrogenen ist sehr umfangreich. FOSS und PHILIPS[28] verwendeten 1938 erstmals ein oral wirksames Östrogen zur Verhinderung der Laktation. Zur Verhinderung des Milcheinschusses wurden verschiedene Östrogene untersucht. Über folgende Substanzen liegen Arbeiten vor:

Dienestrol:	KOSAR (1953)[52]
Synthetisches Östrogen:	ROLAND (1957)[72], KING (1959)[49], HAUSER und GRÜNINGER (1960)[37], MORRIS (1970)[62]
Östriol:	BORGLIN (1961)[6]
Ethinylöstradiol:	TOAFF (1963)[84], JEFFCOA (1968)[44], BORGLIN (1971)[7]
Diethylstilböstrol:	MacDONALD (1965)[58], DANIEL (1967)[14], DANIEL (1968, 1970)[15,16,17], HODGE, ROBERT (1969)[40,71]

Quinestrol: ARRATA, MORRIS (1967)[1,61], FIRTH (1969)[25], BRUNI (1970)[9], HÜTHER u. TEICHER, SCHOLZ (1971)[41,80], HEPP (1972)[39]

Durch die Verschiedenheit der Untersuchungsanordnungen, die Differenzen in Dosierung und Applikationsform und die Verwendung von unterschiedlichen Östrogen-Präparationen läßt sich ein Vergleich der Ergebnisse kaum anstellen. Die positiven Resultate haben eine große Schwankungsbreite und lassen sich nur schwer objektivieren. MacDONALD (1965)[58] berichtet von einem 90 % Abstillerfolg mit Placebo-Gabe. Mit Östrogenen konnte die Laktation in 49 % der Fälle bei KOSAR (1953)[52] unterdrückt werden, in 80 % bei BORGLIN (1961)[6] und in 93 % bei HÜTHER u. TEICHER (1971)[41]. Als Nebenwirkungen wurden am häufigsten Blutungsatypien, Rebound-Phenomena und intestinale Beschwerden beobachtet.

2) c) Laktationshemmung durch Kombinationspräparate von Östrogenen und Androgenen

1952 publizierte KATZMAN[48] seine Erfahrungen mit einem Kombinationspräparat. Mit einer einmaligen i.m. Injektion Testosteron Propionat mit Östrogenbenzoat hatte er eine Erfolgsrate von 88 %. Ein annähernd positives Resultat hatte RIENZO (1953)[70]. Er konnte in 81 % seiner Untersuchungen den Milcheinschuß verhindern. Nebenwirkungen, wie sie bei der einfachen Östrogentherapie auftraten, wurden nicht beobachtet.

In den folgenden Jahren wurde die Überlegenheit dieser Hormonkombination gegenüber den bisherigen Abstillmethoden in vielen klinischen Studien bewiesen:

Untersucht wurden parenteral zu verabreichende Depotpräparate mit den Wirksubstanzen Testosteron-önanthat mit Östradiol-valerianat. Folgende Autoren veröffentlichten ihre Ergebnisse zu den unterschiedlichen Dosierungen und ihre Erfahrungen über den Applikationszeitpunkt: GOLD und COHEN; STEIN (1958)[34,82], WATROUS (1959)[87], FOLY; BARNS; SCHOLZ (1961)[27,3,78], FLOREK (1966)[26]. Es zeigte sich deutlich eine Zunahme der Erfolgsrate bei Verkürzung des Zeitraumes zwischen Indikationsstellung und Beginn der Medikation.

Andere Autoren beschrieben in zahlreichen klinischen Versuchsreihen die Überlegenheit dieser Hormonkombination gegenüber den bisheriegen Hormonpräparaten, besonders aber gegenüber den konservativ-symptomatischen Behandlung und selbstverständlich auch gegenüber einer Placebo"therapie". LOPRESTO[66] hatte 1959 eine Erfolgsrate von 92%, MORRIS (197o)[62] von 6o%. Weitere Untersuchungen liegen vor von MARKIN (196o)[55], BARE (1963)[2], SCHNEIDER (1964)[77] und von ILIYA (1966)[42]. Über positive Erfahrungen mit einem Depot-Kombinationspräparat und zusätzlicher Kunrzzeitkomponente berichtet MARTIN (1969)[57].

2 d) Laktationshemmung durch Östrogen/Gestagen Kombination

An Stelle von Androgenen wurden auch Gestagene zur Kombination mit Östrogenen verwendet. Allerdings lassen sich zu dieser

Abstillmethode nur wenige Hinweise in der Literatur finden. KAISER und REGENSBURGER (1952)[45] berichteten als erste von Erfolgen bei der Laktationsverhinderung durch Injektion von Progesteron und Östradiol-benzoat. weitere positive Resultate bei relativ kleinen Untersuchungsreihen mit dieser Steroidkombination werden bei ROSENBERG u. POTS (1962)[73], TOAFF (1963)[84] und bei GILLIBRAND (1968)[33] gefunden. An tierexperimentellen Untersuchungen konnte OHLENROTH (1972)[63] eine wirkungspotenzierung bei Kombination der Steroide Östradiol-benzoat und Norethisteronazetat als statistisch gesichert nachweisen.

2) e) Laktationshemmung durch Östrogen-Gestagen-Androgen Kombinationspräparate

Aus der jüngeren Zeit liegen Berichte über ein Präparat vor, das drei Steroidhormone als Wirksubstanz hat. Dieses "Zwei-Phasen-Präparat" hat neben den Depotkomponenten Testosteron-önanthat und Östradiol-valerianat ein schnell wirkendes Gestagen (Norethisteronazetat) und das sofort wirksame Östradiol-benzoat. Die Erfolgsangaben liegen bei FERNANDEZ (1970)[23] und SLUNSKY (1972)[79] um 90 %. Weitere Ergebnisse finden sich bei SCHOLZ (1967)[79] und HEPP (1972)[39].

2) f) Laktationshemmung durch Gestagene

Obwohl die hemmende Wirkung der Gestagene auf die Laktogenese seit den Untersuchungen von FAUVET (1941)[22] bekannt ist, werden sie doch nur selten zur Therapie angewandt.

Dementsprechend gering sind die Hinweise in der Literatur: DAVIDSNEYER,196o;Toaff,1963;KAMAL,1969.[18,84,47].

2 g) Laktationshemmung durch hormonelle Kontrazeptiva:

Bei der Laktationsinhibition durch die "Antibabypille" sah BOWMAN (197o)[8] nur bei wenigen Frauen Brustsymptome und konnte keine Nebenwirkungen Beobachten.Ein signifikantes Abnehmen der Milchsekretion während einer im frühen Puerperium begonnenen hormonalen Kontrazeption fand KOETSAWANG (1972)[5o]. BOOKER [5] konnte 1967 in 86% seiner Fälle den Milcheinschuß mit dieser Methode verhindern.Mit einem anderen Antikonzeptivum war LEE (1972)[53] in 8o% der Fälle erfolgreich.
Da die Autoren für ihre Untersuchungsreihen jeweils verschiedene Kontrazeptiva verwendeten,lassen sich auch hier die Ergebnisse nicht abschließend bewerten.

3) Laktationshemmung durch Barbitursäure:

Da alle nervösen und hormonalen Impulse,die auf die Hypophyse wirken,über das Zwischenhirn gehen, (zit. n. MORARI,1957)[6o], wurde von diesem Autor versucht,diese Tatsachen therapeutisch zu nutzen.Obwohl er eine Verminderung der Milchleistung durch Dämpfung des Dienzephalon mit einem Barbiturat (MORARI,a.a.O.) erreichte,hat sich diese Methode zur Unterdrückung der Laktation nicht durchsetzen können.

4) Laktationshemmung durch Diuretika:

Über einen laktationsinhibitorischen Effekt der Diuretica berichtet HALFPAP (1963)[36],und gibt eine Erfolgsrate von 6o% an

Außerdem liegt eine Untersuchung von GACHEV (1968)[30] vor. Er nimmt an, "... daß das Nachlassen der Milchleistung unter der Wirkung von Diuretika weitgehend mit einer Hemmung der Prolaktin-Sekretion in Beziehung steht."(GACHEV,1968,a.a.O., S.739)[30].

Über die Wirkungslosigkeit dieser Medikation wird andererseits in einer umfassenden Studie aus Athen berichtet.Sie beweist,daß eine verstärkte Diurese die Milchsekretion nicht beeinflußt.(zit. nach SCHOLZ,1967)[79]

5) Laktationshemmung durch Sekalepräparate:

Neuere Arbeiten untersuchen die Wirkung von Ergokryptin auf die puerperale Laktation.Elektronenmikroskopische Studien von PASTEELS (1971)[64] zeigten,daß das Alkaloid die Exkretion des Prolaktin aus den eosinophilen Zellen des HVL direkt verhindert.Die Sekretion der weiteren Gonadotropine bleibt unbeeinflußt.In einer Vorstudie von VARGA (1972)[86] konnte die Laktation erfolgreich unterdrückt werden.Veröffentlichungen mit größerer Fallzahl liegen noch nicht vor.

1.4. Kriterien einer optimalen Medikation

Für ein ideales Präparat zur endokrinen Laktationsinhibition und -suppression ist nicht nur die maximale Erfolgsrate entscheidend, sondern auch eine für die Patientin möglichst geringen Belastung durch Nebeneffekte.

Folgende Anforderungen sollten an ein Optimales Präparat gestellt werden:

1. Maximale Hemmung der Prolaktinausschüttung bei möglichst geringer Dosierung
2. Einen kurzzeitigen Wirkungseintritt, ohne ein Rebound-Phänomen zu bedingen, und eine prolongierte Wirkungsdauer ohne Verschiebung der ersten postpartualen Blutung
3. Eine allgemein verträgliche und einfache Applikation
4. Fehlende Beeinflussung des übrigen endokrinen Geschehens
5. Fehlende Wirkung auf das Endometrium mit Folge von atypischen genitalen Blutungen während nud nach der Behandlung
6. Fehlende Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, intestinale Beschwerden, Kopfschmerzen und Virilisationssymptome
7. Fehlende Brustveränderungen wie Schmerzen, Schwellung, Verhärtung, Sekretbildung
8. Fehlen einer Mastitisfördernden Wirkung
9. Fehlende Hemmung der Uterusinvolution
10. Weitgehender Fortfall von pflegerischen Maßnahmen und physikalischer Therapie
11. Minimale Belastung für das Pflegepersonal
12. Geringe finanzielle Belastung des Patienten bzw. der Krankenanstalten oder der Krankenkassen.

(ROLAND. 1957; HAUSER und GRÜNINGER, 1960; ROSENBERG und POTS, 1962; SCHOLZ, 1971)[72,37.73,80]

Auf Grund der heutigen Kenntnisse über die Laktation und über die Möglichkeit ihrer hormonalen Unterdrückung haben wir eine klinisch-statistische Untersuchung durchgeführt. Die vorliegende Studie prüft drei Präparate mit verschiedenen Zusammensetzungen unter denselben Bedingungen, um annähernde Vergleichnmöglichkeiten zu erzielen und den Überblick zu erleichtern.

Es wurden untersucht:

I. ABLACTON*, ein gut eingeführtes Zweiphasenpräparat mit einer Östrogen/Androgen/Gesagen-Kombination

II. ANOVLAR*, ein Kontrazeptivum als Östrogen/Gestagen-Kombination

III. Estrovis× 4ooo, ein relativ junges Präparat als Vertreter der Östrogengruppe

Nähere Angaben über die Zusammensetzung der Präparate werden auf S.17 gemacht.

---

* Präparat der Firma Schering Berlin

× Präparat der Firma Goedecke Berlin

2. M E T H O D I K

In der Geburtshilflichen Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses in Berlin wurden in einem Zeitraum von 1 1/2 Jahren (Oktober 1971 bis März 1973) insgesamt 235 Frauen mit den Präparaten ABLACTON, ANOVLAR 21 und ESTROVIS 4ooo primär abgestillt.

2.1. Indikation zur Laktationsinhibition

Als Indikation zum primären Abstillen akzeptierten wir folgende Gründe:

1. Mütterlicherseits

a) therapeutische Maßnahme:

Vorausgegangene Mastitis..... 4,7%

Hypogalaktie..... 9,4%

Mamillendeformation..... 9,4%

Zustand nach Brustoperation..... 1,7%

Gewächs oder Knoten in der Mamma..... 1,7%

Infans mortuus (Ante oder post partum)..... 3,o%

Spätabort Mens IV - VI[x] 1,3%

b) persönliche Gründe :

Adoption..... 3,8%

Soziale Umstände (Beruf, Umzug, Reise, Multipara).....14,5%

kein Stillwille.....11,3%

---

[x] SCHOLZ (1967)[79] fand bei 2/3 der Fehlgeburten im IV. Schwangerschaftsmonat und bei 3/4 der Aborte in Mens VI ein Einschießen der Milch.

2. Von seiten des Kindes

Verlegung des Kindes in eine Kinderklinik wegen Krankheit oder Unreife	28,2%
Mißbildungen	0,8%
Frühgeburt	5,1%
Gemini	5,1%
	100,0%

Literaturhinweise: SCHOLZ (1961)[78] ; HALFPAP (1963)[36]; FLOREK (1966)[26]

2.1.1. Kontraindikation

Nach genauen anamnestischen Erhebungen wurden diejenigen Patientinnen nicht in die Untersuchungsreihe aufgenommen, bei denen hormonale Laktationsinhibition kontraindiziert war. Als Kontraindikation sahen wir folgende klinische Befunde an: Akute und schwere chronische Leberschäden, idiopathischer Schwangerschaftsikterus, schwerer Schwangeschaftspruritus, östrogenabhängige Tumoren, Thrombophlebitis und vorausgegangene oder bestehende thomboembolische Prozesse.
Um ein falsch positives Ergebnis zu vermeiden, wurden Patientinnen mit Schnittentbindung nicht in die Serie aufgenommen, da die Stillbeeinträchtigung bei Sectiomüttern deutlich ist. (HEMPEL, 1952)[38]

2.2. Angaben zu den Präparaten

In der vorliegenden Studie wird die laktationsinhibitorische Wirkung der Abstillpräparate ABLACTON und ESTROVIS 4000 und der Antibabypille ANOVLAR 21 untersucht, sowie ihre Auswirkung auf den postpartualen Blutungsbeginn.

2.2.1. ABLACTON

ABLACTON ist ein hormonales Abstillpräparat. (Firma SCHERING, Berlin.) Es hemmt den Milcheinschuß und unterdrückt eine schon bestehende Laktation.

Das Präparat ist eine Östrogen/Gestagen/Androgen-Kombination mit rasch einsetzender und lang anhaltender Zweiphasenwirkung.

Zusammensetzung:

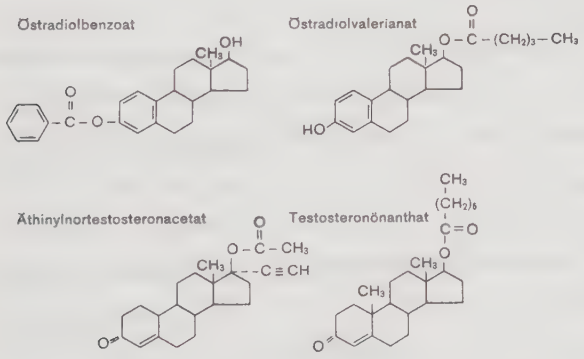
1 Citole enthält in 1 ml öliger Lösung:

5 mg Östradiolbenzoat

8 mg Östradiol-17ß-n-valerianat

2o mg 17 -Äthinyl-19-nortestosteronacetat (Norethisteronacetat)

18o mg Testosteron-17-n-önanthat



Wirkung:

Die Hemmung der Prolaktinausschüttung und die damit verbundene Unterdrückung der Laktation während der Schwangerschaft durch die plazentaren Östrogene und Gestagene wird von den schnellwirkenden Komponenten des Präparates - Norethisteronacetat und Östradiolbenzoat - fortgesetzt.
Die Depothormone Östradiolvalerianat und Testosteronönanthat gewährleisten eine protrahierte Wirkung.

Dosierungsvorschlag:

Um einen optimalen laktationsinhibitorischen Effekt zu erreichen, sollte die einmalige i.m.Injektion so früh wie möglich, spätestens in den ersten Stunden post partum injiziert werden.

Nebenwirkungen:

Nach Information der Herstellerfirma ist bei Einhaltung der Dosierung im allgemeinen mit Nebenwirkungen nicht zu rechnen. In Ausnahmefällen können bei prädisponierten Frauen leichte Virilisierungserscheinungen auftreten.

2.2.2. ANOVLAR 21

ANOVLAR 21 ist ein Kontrazeptivum mit einer Gestagen/Östrogen-Kombination, das auch zur Therapie gynäkologischer Erkrankungen herangezogen werden kann. (Firma SCHERING, Berlin)

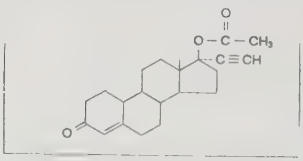
Zusammensetzung:

1 Dragee enthält :

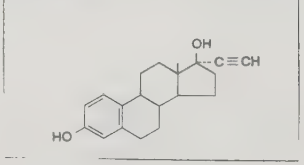
4 mg 17 -Äthinyl-19-nortestosteronacetat (Norethisteronacetat)

0,05 mg Äthinylöstradiol

Norethisteronacetat



Äthinylöstradiol



Wirkung :

Die laktationsinhibitorische Wirkung der Gestagen/Östrogen-Kombination erfolgt über eine Bremsung des HVL-Zwischenhirnsystems.Über diesen Rückkopplungsmechanismus erfolgt die Hemmung der Releasing Factors und die damit verbundene Einschränkung der Gonadotropinsekretion.

Die Maxima im peripheren Venenblut liegen bei Äthinylöstradiol 1 1/2 Stunden nach oraler Einnahme, bei Norethisteronacetat nach 4 Stunden.Wenn die Dosierung über eine längere Zeit erfolgt,kann so die physiologische "Milchbremse" der Gravidität weitgehend nachgeahmt werden (MARTIUS,1971)[56].

Dosierungsvorschlag :

Hohe Anfangsdosierung innerhalb der ersten Stunden post partum. Danach langsam abfallende Dosierung über einen längeren Zeitraum,um eine anhaltende Wirkung zu erzielen.

Nebenwirkungen :

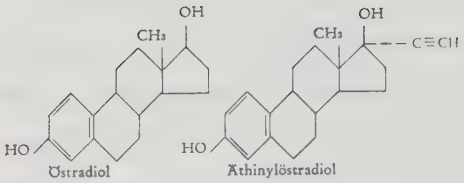
Erscheinungen wie Übelkeit und Kopfschmerzen können,wenn auch nur selten,auftreten (RICE-WRAY,1966)[69].Andere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

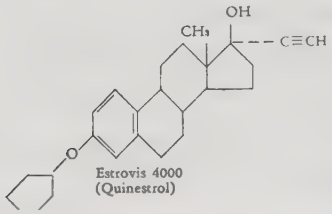
2.2.3. ESTROVIS 4ooo

ESTROVIS 4ooo ist ein Hormonpräparat zum primären und sekundären Abstillen.Die Wirksubstanz ist ein Derivat des körpereigenen Östradiol.

Zusammensetzung :

1 Tablette enthält 4 mg 17 -Äthinyl-3(Cyclopentyloxy)-östra-1,2,5,(1o)-trien-17ß-ol (Quinestrol) .





Wirkung:

Die Laktationsinhibition erfolgt durch einen starken Östrogeneffekt und dessen antigonadotrope Wirkung (EPSTEIN,1967)[21]. Das Endometrium zeigt nur eine geringe Proliferation (COHEN und HANKIN,1967)[12].

Die protrahierte Wirkung von Quinestrol,peroral gegeben,beruht auf der Speicherung im Fettgewebe.Von dort wird es im Verlauf von mehreren Tagen freigesetzt (GIANNINA;BEACH et al., 1967)[32].

Dosierungsvorschlag :

Einmalige Gabe von einer Tablette ESTROVIS 4ooo innerhalb der ersten 6 Stunden post partum.

Nebenwirkungen:

In seltenen Fällen kann es zu Übelkeit und Brechreiz kommen.

2.3 Versuchsanordnung

Probandinnen, bei denen eine Laktationsinhibition indiziert war, wurden gleich nach der Entbildung, spätestens innerhalb der ersten vier Stunden post partum, mit einem der drei zur Auswahl stehenden Präparate versorgt.

Die Zuordnung der Patientinnen zu den einzelnen Medikamenten erfolgte anhand einer Randomisierungsliste (s.Abb.I,S.)

Randomisieren (randomisation) nennt man in der Statistik das Verfahren der zufälligen Auswahl von Probanden und deren Verteilung auf die Präparate. Diese Zufallsordnung (Randomisierung) nimmt man vor, um jeden subjektiven Einfluß in der Auswahl auszuschließen. Die Zahlen auf der Abbildung I entsprechen den fortlaufenden Nummern der Probandinnen. Es handelt sich um sog. Zufallszahlen (random numbers), da die Reihenfolge zufällig ist. (DOCUMENTA GEIGY, 1969 (31)) Die Probandin erhält das neben der Nummer vermerkte Präparat. Die unter der Bezeichnung 'Behandlung' stehenden Symbole in Abb.I bedeuten: ABLACTON (Ab), ANOVLAR (An), ESTROVIS (E). (Das Symbol "C" stand für das Sekale-Präparat CB 154. Die laktationsinhibitorische wirkung dieses Medikamentes konnte aus arbeitstechnischen Gründen nicht, wie ursprünglich konzipiert, untersucht werden.

Bei der Auswahl der Probandinnen wurden Alter, Geburtenzahl und Medikation unter der Geburt nicht berücksichtigt. Korrelationsstatistische Untersuchungen zeigten keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen den oben genannten Variablen und dem Erfolg der Laktationshemmung (zit.nach HÜTHER und TEICHER, 1971)[41].

Von jeder Patientin wurden zwei Protokollbögen angelegt (s. u.). Sie enthielten Beobachtungen während des Klinikaufenthaltes und Bemerkungen zum späten Wochenbettverlauf. Um unbewußte Erwartungen des Untersuchers bei der klinischen Kontrolle des Medikamentes auszuschließen, enthielten die Bögen

Abbildung I

Probanden-Nr.	Behandlung	Probanden-Nr.	Behandlung
81	Ab	111	C
82	Ab	112	Ab
83	An	113	E
84	An	114	C
85	C	115	AB
86	C	116	E
87	Ab	117	Ab
88	Ab	118	An
89	C	119	C
90	An	120	Ab
91	Ab	121	C
92	E	122	An
93	C	123	C
94	C	124	E
95	C	125	C
96	Ab	126	C
97	C	127	C
98	Ab	128	An
99	C	129	Ab
100	E	130	C
101	Ab	131	C
102	C	132	An
103	Ab	133	C
104	Ab	134	Ab
105	C	135	C
106	An	136	Ab
107	C	137	C
108	Ab	138	Ab
109	E	139	C
110	C	140	C

außer Angaben zur Person und zur Indikation der Laktationsinhibition keinen Hinweis auf die Medikation.
Die Aufschlüsselung nach Medikamenten erfolgte nach Abschluß des Untersuchungszeitraumes anhand der entsprechenden Nummern. Die Versuchsanordnung entspricht keinem 'Blindversuch', bei dem der Proband (einfach blind) oder sowohl der Proband als auch der Arzt (doppelt blind) nicht wissen, ob eine wirksame oder unwirksame Droge verabreicht wurde. Auf einen Vergleich der Präparate mit Placebo wurde aus verschiedenen Gründen verzichtet: Auf die Wirksamkeit von hormonalen Abstillmitteln und ihre Überlegenheit gegenüber Placebo ist im internationalen Schrifttum mehrfach hingewiesen worden (s.o.) Es kam uns darauf an, die bereits als effektiv beschriebenen Präparate gegeneinander in Beziehung zu setzen, um klinische Vorzüge herauszuarbeiten.
Auf Grund der Fragestellung glauben wir daher, auf einen Vergleich mit einer unwirksamen Droge verzichten zu können, zumal wir den Wöchnerinnen in der oft psychisch oder physisch belastenden Situation, die zur Indikation führte, den schmerzhaften Milcheinschuß ersparen wollten.
Untersuchungen an Patienten sollten für den Probanden mit so wenig negativen Erfahrungen wie möglich verbunden sein.

2.3.1 Klinische Beobachtungen (Protokollbögen)

Die Wöchnerinnen wurden täglich zum gleichen Zeitpunkt von derselben Kontrollperson untersucht. Protokolliert wurde der Zustand der Brüste und deren eventuellen Veränderungen,

ebenso die Beschaffenheit der Lochien und Besonderheiten im Verlauf des Wochenbettes.
Die Patientinnen wurden nach ihrem subjektiven Befinden befragt und nach Brustbeschwerden oder Beschwerden anderer Art (Nebenwirkungen).Wenn es zu einer Laktation der Mammae kam,wurde die zusätzliche Therapie notiert.(s.Abb. I A)

2.3.2. Katamnestische Erhebungen (Protokollbogen,s.Abb. I B)
Um Wochenbettkomplikationen,Brustveränderungen und eventuelle Nebenwirkungen auch im späten Puerperium zu erfassen,dehnten wir den Untersuchungszeitraum auf 12 Wochen p.p. aus.
Die Patientinnen wurden gebeten,sich nach 8 Wochen in der Klinik zu melden.
Der Untersucher,der die Wöchnerinnen schon im Wochenbett betreute,beurteilte anhand eines Fragebogens den postpartualen Verlauf bis zu 8.Woche nach Klinikentlassung.Außerdem wurde der gynäkologische Befund der Mammae erhoben und Angaben zum postpartualen Blutungsbeginn eingeholt.Falls die erste Menstruation zu diesem Zeitpunkt noch nicht eingetreten war,wurde in der 12.Woche p.p. letztmalig nach den fehlenden Aussagen gefragt.

2.3.3. Kriterien zur Beurteilung des primären Abstillerfolgs
Nach Abschluß des Untersuchungszeitraums in der 12.Woche p.p. wurde der Abstillerfolg beim primären Abstillen beurteilt.
Die für die klinische Prüfung aufgestellten Kriterien wurden nach HÜTHER und TEICHER (1971)[41] modifiziert.
(Vgl. SCHOLZ,1971;HEPP,1972)[80,39]

Abbildung I

primär abgestillt mit:

Grund für das Abstillen:

Klinische Kriterien:

1. Absonderung von Sekret aus der Brust
2. Beschaffenheit der Brust

   a) Rötung b) Schwellung c) Knotenbildung d) Schmerzen
   e) Brust weich und beschwerdefrei
3. Art des Wochenflusses oder genitale Blutung
4. Nebenwirkungen

   a) Kopfschmerz b) Brechreiz c) Übelkeit
   d) gastrointestinale Beschwerden
5. Zusätzliche Maßnahmen beim Abstillen und Besonderheiten im klinischen Verlauf

Datum	ad 1	ad 2	ad 3	ad 4	ad 5

sehr gut:	wenn keine Laktation in Gang gekommen war, die Brüste weich blieben und die Patientin bis zum Abschluß des Untersuchungszeitraumes insgesamt beschwerdefrei blieb und besondere zusätzliche pflegerische Maßnahmen nicht erforderlich wurden.
gut:	wenn eine Laktation unterblieb, jedoch an einem oder zwei Tagen ein leichtes Spannungsgefühl oder eine leichte Sekretion der Brüste auftrat.
mäßig:	wenn es zu einer Anschwellung und stärkeren Sekretion der Brüste kam, verbunden mit spontan vorübergehenden Schmerzen.
ungenügend:	wenn es zu einer starken Anschwellung mit Schmerzen kam, die Laktation im Wochenbett oder später in Gang kam und sich nach zusätzlichen pflegerischen Maßnahmen nicht besserte.

Bis zum Abschluß des Untersuchungszeitraumes nach 12 Wochen sind alle Untersuchungen, einschließlich der abschließenden Beurteilung, von nur einer Kontrollperson vorgenommen worden. Die durch mehrere Kontrollpersonen auftretende Streubreite der subjektiven Untersuchungsergebnisse wurde so vermieden.

2.4 Medikation

Da der Erfolg der Laktationsinhibition vom frühesten Zeitpunkt des Therapiebeginns abhängig ist (SCOLZ,1967)[79], bekamen unsere Patientinnen das jeweilige Präparat bis spätestens zur 4. Stunde post partum.
Um eine möglichst große Anzahl von Frauen unter

Abbildung I B

1. Nach Klinikentlassung

Milchabsonderung	nein	ja	
Veränderungen an der Brust	nein	ja	wenn ja, welche
evtl. ambulant durchgeführte zusätzliche pflegerische Maßnahmen zum Abstillen	nein	ja	wenn ja, welche

2. Wochenbettkomplikationen

verminderter Lochialfluß	nein	ja
verstärkter Lochialfluß	nein	ja
pathologische postpartale Blutung	nein	ja
Thrombophlebitiden	nein	ja
Endometritis mit Blutung	nein	ja
fieberhafte Lochialblutung	nein	ja
gastrointestinale Beschwerden	nein	ja
Kopfschmerzen	nein	ja

3. Regelanamnese

Zeitpunkt, Art und Dauer der ersten Regelblutung. BT-Kurve nein ja

4. Konstitutionstyp

a) weiblich-adipöser Typ b) weiblich-schlanker Typ
c) viril-schlanker Typ

5. Frühere Hormoneinnahmen nein ja wenn ja, welche Indikation

6. Gyn. Befund

7. Kriterien der Beurteilung des Abstillerfolges

a) sehr gut, wenn keine Laktation in Gang gekommen war, die Brüste weich blieben und die Patientin bis zum Abschluß des Untersuchungszeitraumes insgesamt beschwerdefrei blieb und besondere zusätzliche pflegerische Maßnahmen nicht erforderlich wurden,

b) gut, wenn eine Laktation unterblieb, jedoch an einem oder zwei Tagen ein leichtes Spannungsgefühl in den Brüsten auftrat,

c) mäßig, wenn es zu einer Anschwellung der Brüste kam, verbunden mit spontan vorübergehenden Schmerzen oder einer Rötung,

d) ungenügend, wenn es trotzdem zu einer Laktation kam und darüber hinaus eine starke Anschwellung mit Schmerzen zu verzeichnen war, die sich auch nach zusätzlicher zweiter Tablettengabe nicht besserte.

8. Name des Hausarztes

den gleichen Bedingungen untersuchen zu können, wurden Wöchnerinnen, bei denen sich die Indikation zur Laktationshemmung erst nach 4 Stunden stellte, nicht in die Untersuchungsreihe aufgenommen. Aus denselben Gründen ist auf eine Untersuchung der laktationssuppressiven Wirkung der Präparate verzichtet worden.

Dosierung (nach Empfehlung der Hersteller):

ABLACTON : Eine einmalige Injektion einer Citole i.m. zum frühest möglichen Zeitpunkt, bis spätestens zur 4. Stunde p.p.

ANOVLAR 21 : Innerhalb der ersten 4 Stunden p.p. 4 Dragees per os, dann an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen 3x 1 Dragee tgl, 2x 1 Dragee tgl, 1x 1 Dragee tgl. (7. Tag p.p. Letzter Einnahmetag.)

ESTROVIS 4000 : Eine einmalige Gabe einer 4mg-Tablette innerhalb der ersten 4 Stunden p.p.

Es wurde streng darauf geachtet, daß die einmalige Gabe des Medikaments - soweit sie von den Firmen als ausreichend beschrieben war - eingehalten wurde.

In jedem Fall ist auf eine zusätzliche Hormongabe verzichtet worden.

Wenn es trotz der angegebenene Dosierung zu einer länger bestehenden Laktation kam, schloß sich eine symptomatische Therapie an : es wurde 3x Täglich ein Alkoholumschlag gemacht, und die Brust mit Hirudoidsalbe eingerieben. Auf zusätzliche medikamentöse Behandlung ist verzichtet worden, ebenso auf eine Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr.

Nach wenigen Tagen waren die Symptome des Milcheinschusses in allen Fällen abgeklungen, so daß sich eine weiterer Gabe von Hormonen erübrigte.

Wir empfahlen den Frauen, im Falle von Brustbeschwerden bei einem Milcheinschuß nach Klinikentlassung die oben genannten pflegerischen Maßnahmen und unsere einmalige Hormondosis nicht zu überschreiten.
Wir versuchten so, die Wirkung unserer Präparate im Hinblick auf den laktationsinhibitorischen Effekt und postpartalen Blutungsbeginn unter maximal gleichen Bedingungen exakter zu beurteilen.

Primär verzichteten wir auf zusätzliche medikamentöse und pflegerische Maßnahmen zur Unterstützung der hormonalen Laktationshemmung.
Alle Frauen trugen jedoch einen normalen, gutsitzenden Büstenhalter zur Ruhigstellung der Brustdrüsen.
Der Säugling wurde in keinem Fall angelegt. Dadurch wird die Oxytocinausschüttung über den neuro-hypophysären Impuls des Saugreizes verhindert, der ein entscheidender Faktor der Laktation ist.
Wie Untersuchungen an Ratten zeigten, nimmt durch das Saugen die Aktivität des PIF (Prolactin-Inhibiting-Factor) im Hypothalamus signifikant ab (SAR und MEITES, 1969; RATNER und MEITES, 1969)[74,68].
Durch das Nicht-Anlegen des Kindes wurde auch, abgesehen von der Wirkung auf die Milchsekretion, ein eventuelles Übertreten der Hormone auf das Kind durch die Milch verhindert (CARGILL et al. 1969)[11].

3. ERGEBNISSE

3.1. Kennzeichnung der Lage

In einer klinischen Studie wurden 24o Frauen mit den Präparaten ABLACTON, ANOVLAR 21 und ESTROVIS 4ooo zur Laktationshemmung behandelt. Davon konnten 235 Fälle statistisch ausgewertet werden. Nach Aufschlüsselung anhand der Chargennummern entfielen auf das Präparat

ABLACTON	.....79 Pat.
ANOVLAR 21	.....79 "
ESTROVIS 4ooo	.....77 "
S u m m e	.....235 "

Alle Probandinnen erhielten die Medikation gleich nach der Entbindung bis spätestens zur 4. Stunde post partum.
Bei der Zuordnung der Patientinnen zu den Präparaten nach dem Randomisier-Verfahren blieben Alter und Parität unberücksichtigt.

Altersverteilung:

Die jüngste Wöchnerin war 15 Jahre alt, die Älteste 41 Jahre. (Spannweitenbereich 15a - 41a) Das am häufigsten vertretene Alter war 31 Jahre, der Medianwert lag bei 29 Jahren. (S.Tab.I, Abb.II)

Parität:

Die Aufgliederung nach Parität zeigt folgende Zusammensetzung:

Primi-Para	.....11n
II - Para	.....84n
Multi-Para	.....37n
Summe	.....235n

3.2. Beurteilung der Laktationshemmung

In unserer Bewertungsskala von sehr gut,gut,mäßig bis ungenügend ist bei ABLACTON und ESTROVIS die Kategorie "Sehr gut" am häufigsten vertreten.(Tab.IIa,S.37) Das heißt,daß die Frauen bis zum Abschluß des Untersuchungszeitraums vollkommen symptomlos blieben.

ABLACTON liegt mit 36,5% an der Spitze,es folgt ESTROVIS 4ooo mit 35% und ANOVLAR 21 mit 26,5%.

Ein "gutes" Abstillergebnis mit leichtem Spannungsgefühl oder Sekretion von wenigen Millimetern an ein oder zwei Tagen hat ESTROVIS 4ooo mit 26%,ANOVLAR 21 mit 25,5% und ABLACTON mit 23%.

Die Benotung "sehrgut" und "gut" werden von uns als Abstillerfolg angesehen.Zusammengefasst ergeben sich für ESTROVIS 4ooo 61% Erfolgsrate.Knapp darunter liegt ABLACTON mit 59,5%,am Ende ANOVLAR 21 mit 52%. (S.ABB. IV,S.)

Zu deutlichen Brustbeschwerden oder einer Laktation kam es bei ESTROVIS 4ooo in 39% der Fälle,bei ABLACTON in 4o,5% un bei ANOVLAR 21 in 48% der Fälle.(Aufgliederung s. Tab.II)

Bei der Beobachtung von Brustveränderungen interessierte uns auch der Zeitpunkt des Auftretens. (S.TAB.III)

Bei ABLACTON traten die Brustsymptome am häufigsten in der ersten Woche p.p. auf,und waren erst in der zweiten Woche p.p. abgeklungen.Leichte Veränderungen der Mamma oder ein Milcheinschuß waren bei ANOVLAR 21 und ESTROVIS 4ooo am zahlreichsten in der 2. - 4. Woche post partum zu beobachten.

Tabelle I:

Die Übersicht zeigt, wie sich die von uns untersuchten Frauen auf die Altersklassen verteilen. Die Gruppe der 24- bis 29jährigen Wöchnerinnen ist am stärksten vertreten. Die relative Häufigkeit gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit welcher sich die Werte in anderen Untersuchungen reproduzieren lassen ('Häufigkeitsinterpretation' der Wahrscheinlichkeit) (zit. nach CAMPBELL, 1971, a.a.O., S.15)[10].
Vgl. Abb. II, S.35.

Tabelle II:

Die Tabelle gibt an, wie oft die Erfolgskategorien in den entsprechenden Präparategruppen vertreten sind. Die tatsächlich gefundenen Werte (= n) wurden der prozentualen Zusammensetzung gegenübergestellt.

Tabelle III:

Der Überblick zeigt, wie häufig und zu welchem Zeitpunkt Brustveränderungen auftraten. Brustveränderungen traten in der ersten Woche am häufigsten bei ESTROVIS auf, gefolgt von ABLACTON und dann ANOVLAR. Bei 20 Frauen aus der ABLACTON-Gruppe traten sowohl in der ersten als auch in der zweiten Woche Brustsymptome auf, bei ANOVLAR waren es 13 Frauen und bei ESTROVIS 8 Frauen. In den folgenden Wochen waren bei ANOVLAR (n = 45) und ESTROVIS (n = 42) Veränderungen an der Brust beobachtet worden, bei ABLACTON waren es 18 Patientinnen.

Tabelle I: Altersverteilung

Klassen-breite	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit	Summen-Häufigkeit
12-17 a	n = 6	0,024	0,024
18-23 a	n = 44	0,187	0,211
24-29 a	n = 89	0,380	0,591
30-35 a	n = 82	0,350	0,941
36-41 a	n = 14	0,059	1,000
Kennzeichnd. Maßzahl n =	235	1,000	

Tabelle II: Ergebnisse zur Laktationsinhibition

	ABLACTON		ANOVLAR		ESTROVIS	
	n	%	n	%	n	%
sehr gut	29	36,5	21	26,5	27	35
gut	18	23	20	25,5	20	26
mäßig	17	21,5	11	14	16	21
ungenügend	15	19	27	34	14	18
Summe	79	100	79	100	77	100

Tabelle III: Beginn der Brustveränderungen und Dauer

	ABLACTON	ANOVLAR	ESTROVIS
ausschließlich innerhalb der 1. Woche p.p.	n = 11	4	21
in der 1. bis 2. Woche p.p.	20	13	8
ausschließlich während der 2., 3. oder 4.Woche p.p.	18	45	42

Erläuterungen zu Abbildung II:

Die Häufigkeitskurve (Histogramm) ist die graphische Darstellung der Wahrscheinlichkeitsfunktion: die Wahrscheinlichkeit, die Zufallsvariable (Alter) zu beobachten.
Auf der Abszisse ist x = Alter in Altersgruppen (Klassenbreiten) aufgetragen, auf der Ordinate die absolute Häufigkeit = n(x), mit der das Merkmal Alter beobachtet wurde. Die relative Häufigkeit = $\frac{n(x)}{n}$ ist die Wahrscheinlichkeitsfunktion.
Da die Klassen gleiche Breite haben, ist die Häufigkeit sowohl der Fläche der Säulen als auch der Höhe proportional.
Wenn die Beobachtung des Merkmals Alter entsprechend der Häufigkeit geordnet wird, ergibt sich als zentraler Wert der Median. Der Medianwert ist die repräsentative Kenngröße der Verteilung.
(Lit.: vgl. CAMPBELL, 1971; GEIGY, 1969)[10,31]

Abbildung II: Häufigkeitspolygon (Histogramm zur Altersverteilung)

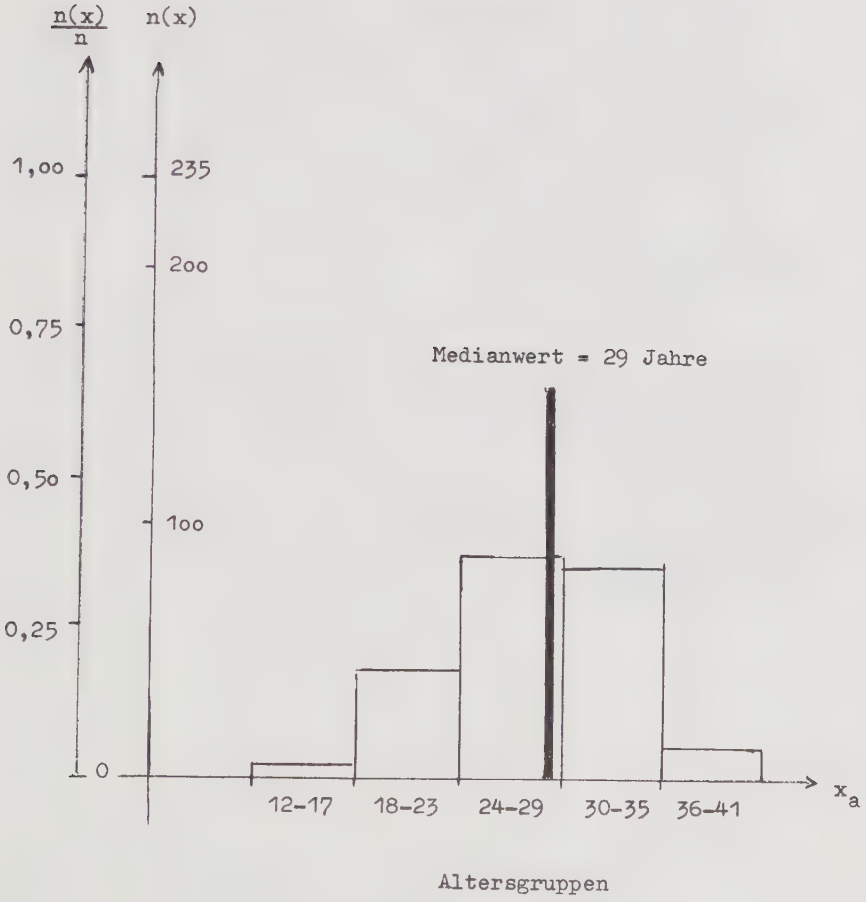


Tabelle II a:

Wir unterteilten den Abstillerfolg in die Qualitätsgruppen 'sehr gut' bis 'ungenügend' und bezeichneten unter der Rubrik 'absolute Häufigkeit' die bei den Präparaten gefundenen Werte. Unter der Spalte 'relative Häufigkeit' stehen die Zahlen, die für die prozentuale Zusammensetzung errechnet wurden.

Abbildung III:

Die verschieden markierten Säulen über den Qualitätsklassen entsprechen dem Anteil, den die untersuchten Substanzen in der Kategorie haben (nähere Angaben zur Statistik entsprechen den Erläuterungen zu Abbildung II, s.S. 34). Aus dem Histogramm ist weiterhin ersichtlich, wie häufig bei den einzelnen Präparaten der Abstillerfolg war.

Tabelle II a: Häufigkeitsverteilung in den Abstill-erfolgsklassen

Klassenbreite	absolute Häufigkeit			relative Häufigkeit		
	AB	AN	ES	AB	AN	ES
sehr gut	29	21	27	0,365	0,265	0,35o
gut	18	20	20	0,23o	0,255	0,26o
mäßig	17	11	16	0,215	0,14o	0,21o
ungenügend	15	27	14	0,19o	0,34o	0,18o
Summe	79	79	79	1,ooo	1,ooo	1,ooo

Abbildung III: Häufigkeitsverteilung des Merkmals x_a = Abstillerfolg (sehr gut bis ungenügend)

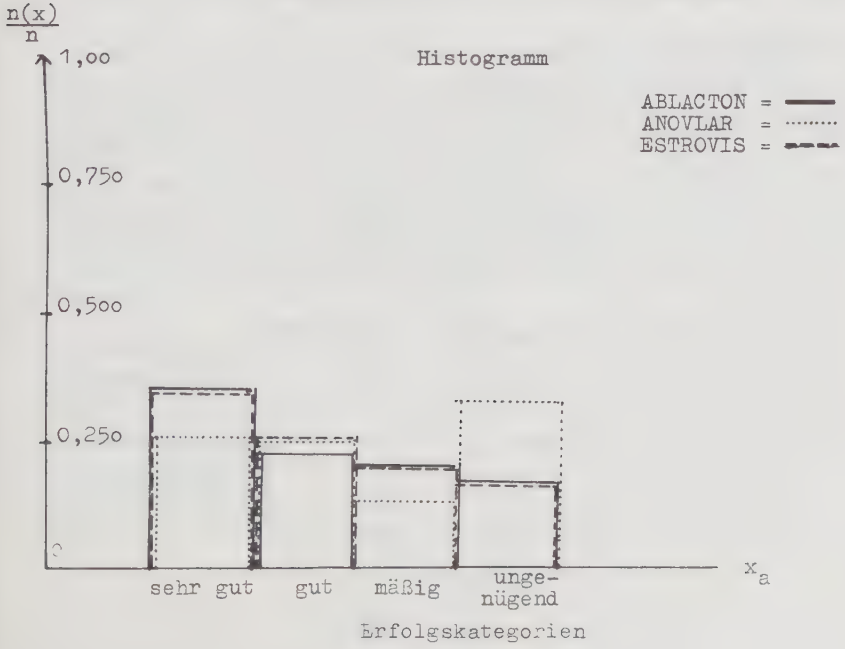
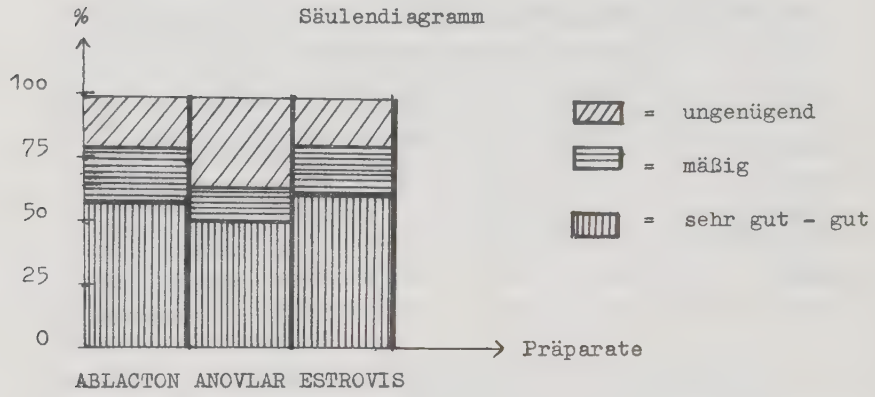


Abbildung IV: Prozentualer Anteil der Erfolgsklassen an der Patientengesamtzahl



Das Diagramm zeigt, wie sich in den Präparategruppen der Abstillerfolg prozentual zusammensetzt. Die Anteile in den Qualitätsgruppen verhalten sich bei ABLACTON und ESTROVIS annähernd gleich, über 50 % der Frauen wiesen einen sehr guten oder guten Abstillerfolg auf (ESTROVIS 61 %, ABLACTON 59,5 %). Diese Kategorie ist in der Gruppe von ANOVLAR geringer vertreten (52 %).

3.3. Beginn der postpartualen Blutung

Wir verglichen die Länge des Zeitraumes zwischen Entbindung und Blutungsbeginn bei den einzelnen Präparaten,um eventuelle Regelverschiebungen zu finden.Wir bewerteten keine Fälle mit zusätzlicher Hormoneinnahme,damit die Ergebnisse auf unsere einmalige Hormongabe bezogen werden können.

Von 235 Probandinnen hatten 52 Frauen (22%) in der Zwischenzeit weitere Hormonpräparate genommen.Einige bekamen von ihrem Hausarzt Präparate zur Laktationshemmung.Bei ihnen kam es zu Abbruchblutungen oder zu starken Regelverzögerungen über 12 Wochen p.p. hinaus.

Der Großteil der Frauen nahm oft noch vor der 6.Woche p.p. Hormone zur Beschleunigung des Blutungsbeginns!

In der Gruppe der mit ABLACTON behandelten Frauen konnten 81% bewertet werden,bei ANOVLAR 21 72% und bei der ESTROVIS - Gruppe 8o,5%.Von diesen Patientinnen hatten bis zur 8.Woche p.p. mehr als die Hälfte ihre erste Blutung bei ABLACTON (67,2%) und ANOVLAR (61,5%).Die mit ESTROVIS behandelten Frauen hatten bis zur 8.Woche p.p. ihre Blutung nur in 48,5% der Fälle.Zum Abschluß der Untersuchung in der 12.postpartualen Woche hatten fast alle Probandinnen ihren ersten Zyklus. (S.Tab. IV u.V)

Tabelle IV:

	ABLACTON	ANOVLAR 21	ESTROVIS 4ooo
Blutungsbeginn bis zur 8. Woche	67,2%	61,5%	48,5%
Blutungsbeginn bis zur 12.Woche	97,o%	86,o%	9o,o%

Tabelle V :

Die Aufstellung zeigt den Termin der ersten Menstruation post partum der Wöchnerinnen in den untersuchten Präparategruppen.Der Anteil der Frauen in den entsprechenden Wochenabschnitten wurde in Prozenten ausgedrückt.Bei einem Vergleich der Medikamente untereinander finden sich annähernd gleiche Werte in der 8.Woche p.p.: hier ist die Häufung am größten, die meisten Frauen bekamen zwischen der 6. und 8.postpartualen Woche ihre Blutung.Zu einem früheren Zeitpunkt (bis zur 6.Woche p.p.) bekamen weniger Frauen ihre erste Blutung,in der ABLACTON - Gruppe mehr als in der ANOVLAR - Gruppe und bei ESTROVIS am wenigsten.Zwischen der 8. und 1o.Woche p.p. wurden die Werte der größten Häufung (Zwischen 6. u.8. Woche) nicht erreicht,lagen aber über den anderen Werten.Bei den Präparaten ergab sich hier die Reihenfolge nach der Häufigkeit: ESTROVIS,ANOVLAR,ABLACTON.In den Zeitabschnitten 1o.-12.Woche p.p. und später ist die Frequenz des Blutungseintritts in den Gruppen ABLACTON und ESTROVIS rückläufig,wobei die Werte der ESTROVIS-Gruppe über den der bei ABLACTON gefundenen Häufigkeiten liegen.Bei den mit ANOVLAR abgestillten Wöchnerinnen haben die wenigsten Frauen ihre Menstruation zwischen der 1o. und 12.Woche bekommen.Nach der 12.Woche und später war die Häufung der Regeleintritte entsprechend den Werten,die bis zur 6.Woche post partum gefunden wurden.

(Die Erläuterung dieser Tabelle steht für die entsprechenden Beschreibungen der Werte der Tabelle VI und der Abbildungen Va und Vb.)

Tabelle V: Überblick zum postpartualen Blutungsbeginn

	Regeleintritt in ... Woche p.p.				
	bis zur 6.Wo.	bis zur 8.Wo.	bis zur 10.Wo.	bis zur 12.Wo.	später
ABLACTON	20,4 %	46,8 %	20,4 %	9,4 %	3,0 %
ANOVLAR	14,0 %	47,5 %	21,0 %	3,5 %	14,0 %
ESTROVIS	8,1 %	40,4 %	25,7 %	16,1 %	9,7 %

Tabelle VI: Häufigkeitsverteilung beim Blutungseintritt

Klassenbreite	absolute Häufigkeit			relative Häufigkeit			Summen-Häufigkeit		
	AB	AN	ES	AB	AN	ES	AB	AN	ES
bis zur 6.Woche	13	8	5	0,204	0,140	0,081	0,204	0,140	0,081
bis zur 8.Woche	30	27	25	0,468	0,475	0,404	0,672	0,615	0,485
bis zur 10.Woche	13	12	16	0,204	0,210	0,257	0,876	0,825	0,742
bis zur 12.Woche	6	2	10	0,094	0,035	0,161	0,970	0,860	0,903
nach der 12.Woche	2	8	6	0,030	0,140	0,077	1,000	1,000	1,000
Summe	64	57	62	1,000	1,000	1,000			

Tabelle VI:

Die Aufstellung zeigt die gezählten Werte bei der Beobachtung des Menstruationsbeginns und stellt sie in den untersuchten Gruppen gegenüber. Die relative Häufigkeit entspricht der prozentualen Zusammensetzung in Tabelle V. Als Ergänzung wurde aus der prozentualen Häufigkeit die Summen-Häufigkeit errechnet (Addition der gefundenen Werte übereinander). Sie zeigt die Gesamtzahl der Frauen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt ihre erste Blutung hatten, und wie lange es in den untersuchten Gruppen dauerte, bis die Summe der Frauen die postpartuale Blutung bekamen.

Abbildung V a:

Entsprechend der Aufstellung in Tabelle V wurde hier die prozentuale Häufigkeit graphisch dargestellt (nähere Beschreibung der Werte siehe Erläuterungen zu Tabelle V, Seite 40). Sie ermöglicht einen Überblick zu den Ergebnissen in den Präparate-Gruppen.

Abbildung V b:

Als Ergänzung der Tabelle VI (vgl.S.41) wurde die Summen-Häufigkeit zur Darstellung der Lageunterschiede in einem Diagramm (Summenpolygon) dargestellt. Auf der horizontalen Achse wurde die Variable x_b (= Wochen), auf der vertikalen die kumulative Häufigkeit ($\frac{n(x)}{n}$) aufgetragen. Es entsteht eine Treppenfunktion, die sog. 'Ogive'. Man kann ihr entnehmen, wieviele Beobachtungen kleiner oder gleich der oberen Klassengrenze (= Blutungsbeginn nach der 12.Woche post partum) sind.

Abbildung V a: Häufigkeitsverteilung des Merkmals x_b (Wochen) = Beginn der postpartualen Blutung

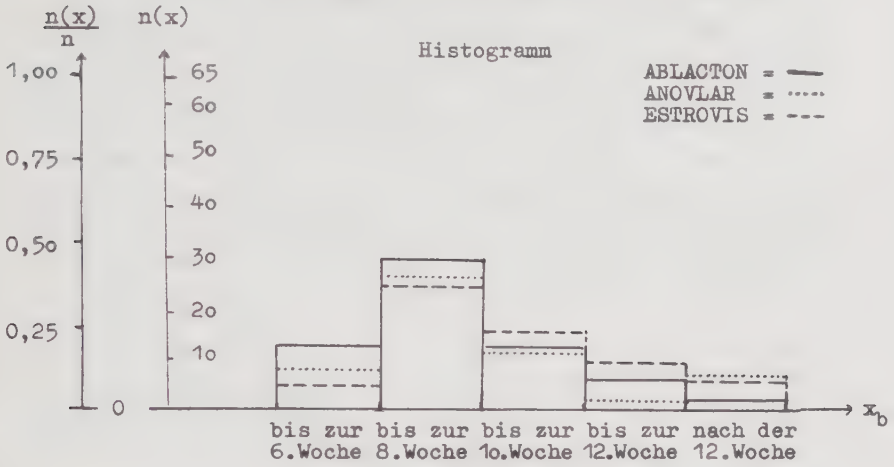
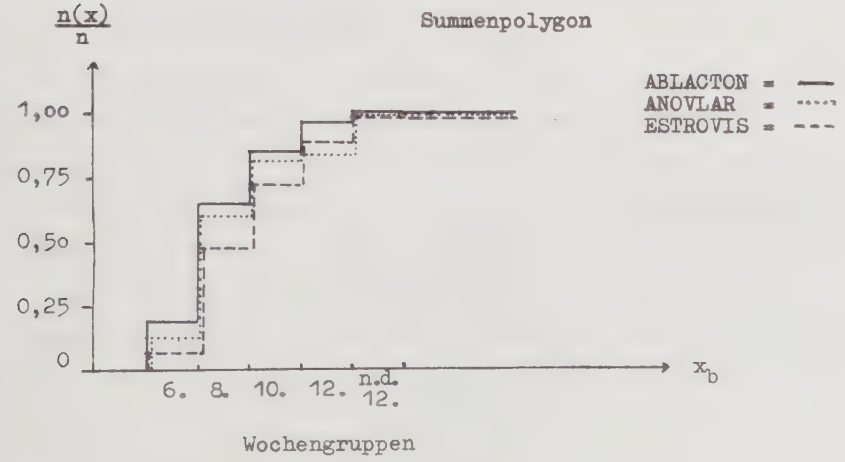


Abbildung V b: Empirische Verteilungsfunktion des Merkmals x_b (Wochen) für die Gruppen AB, AN, ES



Dem Medianwert entspricht der Wert der horizontalen Achse, der zu 0,5 (= 50 %) auf der vertikalen Achse gehört (die Präparate wurden unterschiedlich markiert). Entsprechend liegen die Quartile bei 0,25 und 0,75. So haben über 75 % der Frauen in der ABLACTON-Gruppe die erste Menstruation bis zur 10.Woche p.p. gehabt (= 87,6 %, vgl. Tab. VI, S.41), bei ANOVLAR waren es 82,5 % und bei ESTROVIS hatten weniger als 75 % der Frauen die Blutung bis zur 10.Woche (74,2 %).

Es interessierte uns, inwieweit der Abstillerfolg den Blutungsbeginn beeinflußt. Wir konnten beobachten, daß fast 2/3 der Frauen, deren Laktationsinhibition erfolgreich war ('sehr gut' bis 'gut'), ihre erste Blutung - wir betrachteten sie als Regelbeginn - bis zur 8.Woche p.p. bekommen hatten:

	ABLACTON	ANOVLAR	ESTROVIS
Summe der bewertbaren Patientinnen	n = 64	n = 57	n = 62
davon hatten bis zur 8.Woche p.p. ihre erste Blutung	67,2 %	61,5 %	48,5 %
von ihnen betrug der Anteil mit 'sehr gut' bis 'gut' Abgestillten	58 %	60 %	70 %

Auf Differenzierungen der Blutung nach Dauer und Intensität wurde verzichtet. Die sehr subjektiven Angaben der Patientinnen lassen sich nur schwer systematisieren, vergleichbare Untersuchungen an stillenden Wöchnerinnen liegen nicht vor.

3.4 Beobachtungen zum Lochialfluß

Der Lochialfluß war bei den meisten Frauen bis zur 6.Woche p.p. beendet: bei ABLACTON in 82,5 %, ANOVLAR in 83 % und bei ESTROVIS in 78 % der Fälle. Lochia ruba, die länger als 14 Tage andauerten, konnten wir bei 4 mit ABLACTON behandelten Frauen beobachten (= 5 %). In der ANOVLAR-Gruppe waren es drei Patientinnen (= 3,8 %) und in der ESTROVIS-Gruppe waren es zwei Patientinnen (= 2,6 %), die länger anhaltenden blutigen Wochenfluß hatten (s.Tab. VII, Abb.VI).

Tabelle VII:

Wir zählten die Wöchnerinnen in den entsprechenden Wochenabschnitten, die noch Wochenfluß hatten. Die gefundenen Werte in den Untersuchungsgruppen wurden in der Tabelle gegenübergestellt. Keine Frau aus dem Gesamtkollektiv hatte vor der 3.Woche p.p. den Wochenfluß beendet und keine Frau hatte ihn länger als 8 Wochen.

Abbildung VI:

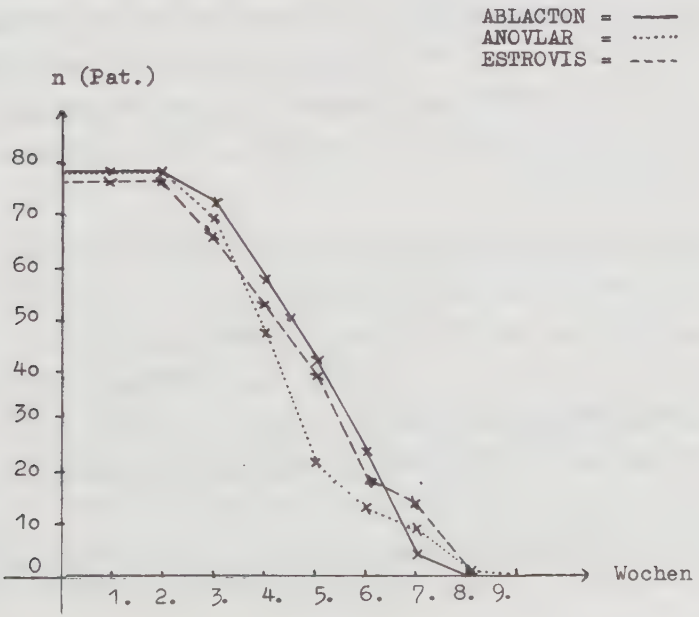
Die Ergebnisse in Tabelle VII wurden für die jeweiligen Präparate als Kurven aufgetragen. Ihr Verlauf entspricht der abnehmenden Zahl der Wöchnerinnen mit länger andauernden Lochien. Der Abfall der ANOVLAR-Linie verläuft steiler, d.h., daß die Dauer des Wochenflusses in den anderen Gruppen verzögerter war.

Tabelle VII: Dauer des Wochenflusses:

Anzahl der Patientinnen, die zum angegebenen Zeitpunkt (in Wochen) noch Lochialfluß hatten:

	Summe	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
ABLACTON	79	79	79	73	58	42	14	4	-	-
ANOVLAR	79	79	79	70	47	32	13	9	1	-
ESTROVIS	77	77	77	66	53	39	17	9	-	-

Abbildung VI: Dauer der Lochien



3.5 Nebenwirkungen

Während des Klinikaufenthaltes und nach Klinikentlassung fragten wir die Patientinnen nach leichteren Nebenerscheinungen wie Kopfschmerzen und gastrointestinale Beschwerden. Über Kopfschmerzen klagten jeweils drei Frauen in der ABLACTON- und ANOVLAR-Gruppe. Bei den mit ESTROVIS behandelten Patientinnen waren es doppelt so viele.
Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Magenkrämpfe oder Brechreiz traten bei 9 mit ESTROVIS abgestillten Wöchnerinnen auf, dreimal wurden sie in der ANOVLAR-Gruppe bemerkt und bei einer Patientin, die mit ABLACTON behandelt wurde.
In allen drei Präparate-Gruppen konnten wir Metrorrhagien beobachten. Meistens traten sie gegen Ende der Lochien auf, aber auch intermittierend. Sie waren schwach bis mittelstark, eine Abrasio war in keinem Fall notwendig und sie sistierten fast immer ohne weitere Therapie. Die Häufigkeiten der Blutungsatypien lag bei 24 % (ABLACTON), 12,5 % (ANOVLAR) und 9 % (ESTROVIS).

Bei den Untersuchungen der Brust nach acht Wochen erhoben wir folgende Befunde: dünnflüssiges Sekret von wenigen Millilitern ließ sich bei neun Frauen der ABLACTON-Gruppe und bei sechs Frauen der ANOVLAR-Gruppe ausdrücken. Eine Patientin, die wir mit ESTROVIS primär abgestillt hatten, entschloß sich ca. 10 Tage nach der Entbindung zu stillen. Wir fanden bei ihr das ausgeprägte Bild der Mamma lactans.
Virilisationserscheinungen haben wir in keinem Fall gesehen.

3.5.1. Kasuistik

Folgende Befunde wurden erhoben:

	ABLACTON	ANOVLAR 21	ESTROVIS 4000
fieberhafte Milchstauung	1	1	-
Mastitis	1	1	-
Schweißdrüsenabszeß	1	-	-
fieberhafter Lochialstau	-	-	-
Endometritis	1	-	-
Thrombophlebitis	2	-	-
pathologische postpartuale Blutung	-	1	2

ABLACTON:

1. Eine fieberhafte, schmerzhafte Milchstauung bekam eine 22 Jahre alte II-Para in der 3. Woche p.p. Nach Gabe von Penicillin gingen die Symptome schnell zurück.

2. In einem Fall wurde uns von einer Mastitis bei einer 24-jährigen Primi-Para berichtet. (Nähere Angaben konnten nicht eingeholt werden.)

3. Ein Schweißdrüsenabszeß entwickelte sich bei einer III-Para von 22 Jahren in der Mitte der ersten Schwangerschaftswoche. Er war in der linken Achselhöhle lokalisiert und ging ohne Therapie nach 14 Tagen von alleine auf.
Im späten Puerperium beobachtete die Patientin erstmalig nach dieser Entbindung prätibial harte, schmerzhafte Stränge beiderseits. Sie wurden mit Thrombophob-Gel behandelt.

4. Ebenfalls zum ersten Mal hatte eine 41-jährige Multi-Para eine behandlungsbedürftige Thrombophlebitis.

6. Eine fieberhafte Endometritis trat bei einer 28 Jahre alten Primi-Para auf.

ANOVLAR 21 :

1. Nach Angaben der Patientin hatte sie im späten Wochenbett eine Mastitis.Sie war 24 Jahre alt und Primi-Para.Ihr Abstillerfolg war ungenügend.

2. Eine II-Para (Alter: 38) hatte ebenfalls nur ein ungenügendes Abstillergebnis;sie bekam einen fieberhaften Milchstau.

3. In der zweiten postpartualen Woche hatte eine 25-jährige I-Para starke Blutungen,die eine Curettage erforderlich machten.Die Histologie zeigte eine glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums.

4. In der dritten Woche post partum mußte eine Patientin mit Verdacht auf eine Endometritis wieder stationär aufgenommen werden.Sie hatte hohe Temperaturen,wir fanden bei ihr ein entzündliches retrouterines Infiltrat.

5.Mit hohen Temperaturen mußte eine 31-jährige I-Para in der dritten Woche nach der Entbindung stationär behandelt werden. Die Untersuchungen ergaben ein nekrotisierendes Myom.

ESTROVIS 4000 :

1. Eine 29 Jahre alte II-Para kam in der zweiten postpartualen Woche mit einer starken pathologischen Blutung in die Klinik. Eine Abrasio war notwendig.Die Histologie zeigte das Bild einer glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums.

2. Von einem "Blutsturz" berichtete eine 21-jährige Primi-Para. Der Abstillerfolg war ungenügend.(Zu dem Befund konnten keine weiteren Angaben eingeholt werden.Die Patientin selbst war auch nicht in der Lage,nähere Angaben zu machen,außer,daß sie ambulant mit Hormonen behandelt wurde.)

3.6 Statistische Berechnung

Wir untersuchten das Verhalten der Präparate ABLACTON (AB), ANOVLAR (AN) und ESTROVIS (ES) anhand der Merkmale 'Abstillerfolg' und 'Blutungsbeginn': Die vorliegenden Ergebnisse sind das Resultat der Stichprobe, die wir durch unsere Versuchsreihe machten. Die Aufgabe der Statistik ist es, die aus unseren Beobachtungen gezogenen Schlußfolgerungen auf einen größeren Gültigkeitsbereich zu übertragen. Sie ist die Methode, welche die Beurteilung zufallsbeeinflußter Größen nach reproduzierbaren, logisch-mathematischen Regeln erlaubt, ohne sie haben bewertete Untersuchungen keine Beweiskraft (vgl. GEIGY, 1969, a.a.O., S.146)[31].

Für die Wahrscheinlichkeit des Ereignisses (d.i. die relative Häufigkeit des Merkmals) 'Abstillerfolg' in den Grundgesamtheiten ABLACTON (AB), ANOVLAR (AN) und ESTROVIS (ES) stellten wir die Nullhypothese auf.

Die Hypothese, daß zwei oder mehrere Grundgesamtheiten übereinstimmen, wird 'Nullhypothese' genannt. Sie wird in der Regel aufgestellt, um verworfen zu werden, da statistische Testverfahren nur Unterschiede in Grundgesamtheiten mit exakter Wahrscheinlichkeit herausarbeiten können. Das analytische Prüfverfahren der Hypothese heißt 'Signifikanztest':

Zur Prüfung der Nullhypothese machten wir den Signifikanztest nach χ^2 für eine 2 x 4 Feldertafel. Wir errechneten χ^2 nach der Formel (s. GEIGY-Tabellen, 1969)[31]:

n = Anzahl der Klassen in einer Grundgesamtheit
f_i = empirische (beobachtete) Häufigkeit in der Klasse i
Np_i = gegebene (erwartete) Häufigkeit

$$\chi^2_{(n-1)} = \sum_{i=1}^{n} \frac{(f_i - Np_i)^2}{Np_i}$$

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit für $2\alpha = 0{,}05$ ergaben die Konfidenzgrenzen Werte von 0.216 - 9.35 (vgl. Tab. CAMPBELL, 1971) (1o). Die Grenzen entsprechen einem Signifikanzbereich von 95 %. Die Irrtumswahrscheinlichkeit gibt an, daß bei $\alpha = 5\%$ die gefundenen Werte über oder unter den Vertrauensgrenzen liegen.

Nach unseren mathematischen Berechnungen konnten wir die Nullhypothese für AB/AN und ES/AN verwerfen, der Abstillerfolg war nach unseren Stichproben bei diesen Präparatepaaren signifikant unterschiedlich.*) Anhand der vorliegenden Stichprobe läßt sich für AB/ES mit der verwendeten Signifikanzwahrscheinlichkeit ein Unterschied im Abstillerfolg statistisch nicht sichern.

Für die relative Häufigkeit des Merkmals 'Blutungsbeginn' konnten wir für die Gruppen AB, AN, ES die Nullhypothese verwerfen. Wir akzeptierten die Alternativhypothese nach dem Testverfahren für χ^2 (2 x 5 Feldertafel, s.o.). Bei einer Signifikanzwahrscheinlichkeit von $2\alpha = 0{,}05$ mit der Vertrauensgrenze von 0.484 - 11.14, ergab sich ein signifikant früherer Blutungsbeginn für ABLACTON gegenüber ANOVLAR und für ANOVLAR gegenüber ESTROVIS (vgl. Tab. CAMPBELL, 1971)[10].

Anm. *) Die Computer-Berechnung wurde vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin ausgeführt.

4. DISKUSSION

4.1. Abstillerfolg

In unserer klinischen Studie wurde eine erfolgreiche Laktationshemmung in rund 2/3 der Fälle bei den Präparaten ABLACTON (59,5%) und ESTROVIS 4ooo (61,o%) erzielt.In der Gruppe mit ANOVLAR 21 primär abgestillten Frauen waren etwas über die Hälfte der Resultate erfolgreich (52,o%),48% zeigten mäßige bis zum Teil ausgeprägte Brustsymptome.

Unsere Ergebnisse liegen in allen drei Gruppen zum Teil erheblich unter vergleichbare Erfolgsangaben anderer Autoren. Vollkommen blieben nur etwas mehr als 1/3 der Frauen.

Wie bewerteten auch ein gutes Resultat (an ein oder zwei Tagen leichtes Spannungsgefühl oder Entleerung von wenigen Millilitern Sekret auf Druck) als erfolgreiche Laktationsinhibitation.

FERNANDEZ (197o)[23] konnte die Milchsekretion vollständig in 92,7% der 69 primär abgestillten Frauen verhindern.Sie erhielten innerhalb der ersten 24 Stunden post partum eine einmalige Injektion von ABLACTON.Diese Angaben beziehen sich auf die Sofortwirkung des Präparats.Er teilt keine Ergebnisse mit,die sich auf Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt beziehen.

Volkommen symptomlos blieben in einer Studie von SLUNSKY (1972) 9o% der Frauen.Die Versuchsreihe ist relativ klein (n=4o),sie enthält keine näheren Angaben zum Untersuchungsmodus und -zeitpunkt.

Ebenfalls über positive Erfahrungen mit ABLACTON berichtet SCHOLZ (1967)[73].

In einer Doppelblindstudie untersuchte HEPP (1972)[79] die Laktationshemmende Wirkung von ESTROVIS 4ooo und ABLACTON : die in einer Vorstudie erzielten Ergebnisse mit ESTROVIS 4ooo - 64% der Frauen mit sehr gutem und gutem Erfolg abgestillt - können wir bestätigen : 61% der Frauen hatten bei uns ein sehr gutes und gutes Resultat.

Bei einem Vergleich von 25 Probandinnen zu ESTROVIS 4ooo und 26 Fällen zu ABLACTON liegen seine Ergebnisse über unseren Erfolgsresultaten.Außerdem beobachteten wir,daß gerade bei ESTROVIS 4ooo im Gegensatz zu ABLACTON die Brustveränderungen besonders in der 2. - 4. Woche post partum auftraten: bei ESTROVIS 4ooo in 84% der Fälle,bei Ablacton nur in 36%.

Die Ergebnisse von Hepp lassen sich nur so erklären,daß sie sich auf den Zustand der Brust im Moment der Untersuchung beziehen un Veränderungen in der Zeit zwischen den Untersuchungen unberücksichtigt ließen.

HÜTHER und TEICHER (1971)[41] hatten beim primären Abstillen mit ESTROVIS 4ooo in 9o% einen sehr guten bis guten Abstillerfolg,SCHOLZ (1971)[8o] in 93,8%.

Da wir sowohl die emfohlene Dosierung von 4mg einhielten, (MORRIS,1967,FIRTH,1969) [61,25],als auch den Applikationszeitpunkt möglichst früh wählten (SCHOLZ,1971)[8o] ,kann sich die Differenz nur durch unseren strengeren Bewertungsmaßstab herleiten.Wir verzeichneten in jedem Fall ein ungenügendes Abstillergebnis,wenn eine zusätzliche Therapie bzw. pflegerische Maßnahmen notwendig wurden.Die negativen Erfahrungen

von GILLIBRAND (1968)[33] mit Quinestrol lassen sich nicht erklären.
In einer nicht sehr umfangreichen Untersuchungsreihe zum Abstillen mit ANOVLAR 21 berichtet LEE (1972)[53] in 79,5% der Fälle von fehlenden oder leichten Brustsymptomen.

4.2 Blutungsbeginn

Das Intervall zwischen Entbindung und dem Auftreten der als erste Regel eingeschätzten Blutung lag in Zeiträumen von vier bis zwölf Wochen.(Bis zur 12.Woche posr partum hatten bei ABLACTON 97%,ANOVLAR 21 86%,ESTROVIS 4ooo 9o% der Frauen ihre erste Blutung.) Der Stichtermin war die 8.Woche post partum.Zu diesem Zeitpunkt hatten 67% der Frauen aus der ABLACTON-Gruppe die erste Regel gehabt,bei ANOVLAR 21 warwn es 61,5%, und bei ESTROVIS 4ooo 48,5%.
Die gleichen Zeiträume beobachtet CLOSS (1972)[13] in einer vergleichenden Untersuchung zwischen Frauen,die mit ABLACTON abgestillt wurden und Wöchnerinnen,die gestillt hatten.
Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen hinsichtlich der Länge der Zeit zwischen Geburt und Periodenbeginn.Wir schließen daraus,daß bei den Frauen in unseren Hormongruppen die ersten postpartualen Blutungen zu Zeitpunkten eingetreten sind,die nicht später liegen als sie bei stillenden Wöchnerinnen zu erwarten sind.
WEISER und KÜMMEL (1962)[88] nennen bei nicht stillenden Müttern eine Dauer der postpartualen Amenorrhoe von mindestens vier bis höchstens zwölf Wochen Physiologisch.

So kann bei keinem Präparat unserer Untersuchungsreihe von einer Verzögerung der postpartualen Blutung gesprochen werden.Das endokrine Geschehen,z.B. die Wiederaufnahme der Wechselbeziehung zwischen HVL-Zwischenhirnsystem und Keimdrüsen ist nicht gestört.Entsprechende Beobachtungen machte auch SCHOLZ (1967)[78].Obwohl es auch hier große individuelle Unterschiede gibt,fällt andererseits doch auf,daß sich der Zeitpunkt des Blutungsbeginns in den Gruppen signifikant unterscheidet.In einer Varianzanalyse nach Chi-Quadrat zeigte sich,daß die Wiederaufnahme der Zyklustätigkeit bei ABLACTON signifikant früher stattfand als bei ANOVLAR 21,und in der ESTROVIS 4ooo - Gruppe am spätesten.
Zusätzlich beobachteten wir,daß bei den Frauen,die bis zur 8.pospartualen Woche ihre erste Periode hatten,in allen drei Gruppen die Qualität "mit Erfolg abgestillt" besonders häufig war.
Weitere korrelationsstatistische Analysen müßten klären,inwieweit ein Kausalzusammenhang zwischen den Parametern Abstillerfolg/Blutungsbeginn besteht.

4.3. Lochien

Blutige Lochien,die länger als 14 Tage andauerten,sahen wir nur in geringer Prozentzahl.(ABLACTON : 5%;ANOVLAR 21 :3,8%; ESTROVIS 4ooo : 2,6 %).Die Tendenz der Häufung bei mit ABLACTON abgestillten Frauen ist nur angedeutet,weitere Untersuchungen müßten sich anschließen,um das Ergebnis von CLOSS (1972)[13] zu bestätigen.

Das Versiegen der Lochien wird in der 4.-6.Woche post partum erwartet (PSCHYREMBEL,1967)[67].In der ABLACTON-Gruppe hatten 82,3% der Frauen den Wochenfluß in der 6.Woche post partum beendet,bei ANOVLAR 21 waren es 83%,und bei ESTROVIS 4ooo 78%. Die Verzögernung in der ESTROVIS 4ooo-Gruppe kann das verzögerte Einsetzen der ersten Blutung bedingen.
Ausgeprägte Hemmung der Uterusinvolution sahen wir nicht.

4.4.Nebenwirkungen

Ein Einschießen der Milch im späten Wochenbett (2.-4.Woche post partum) konnten wir gehäuft in allen Gruppen beobachten. Diese Beobachtung - das Wiedereinsetzen der Laktation nach Abklingen der Hormonwirkung - müssen wir als Rebound-Phänomen deuten.
Wir sahen es bei ABLACTON in 36% der Fälle,bei ANOVLAR 21 in 78% der Fälle und bei ESTROVIS 4ooo sogar in 84% der beobachteten Fälle mit Brustveränderungen.Unsere Erfahrungen in diesem Punkt stehen in klarem Gegensatz zu den Aussagen von SCHOLZ (1967)[79],der das Rebound-Phänomen kein Mal beobachtete. Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Übelkeit traten in allen drei Gruppen auf.Wir sahen keine auffälligen Häufungen. Lediglich gastrointestinale Beschwerden waren in der ESTROVIS 4ooo-Gruppe am meisten zu sehen.
Im Gegensatz zu SCHOLZ (1967)[79] und SLUNSKY (1972)[75] sahen wir gerade bei Frauen,die mit ABLACTON primär abgestillt wurden,relativ häufig Blutungsatypien (24%). Bei ANOVLAR 21 waren es 12,5% und bei ESTROVIS 4ooo 9%.

Nach Untersuchungen von CLOSS (1972)[13] treten Metrorrhagien in der gleichen Häufigkeit auch bei Frauen auf, die nicht mit ABLACTON abgestillt wurden. Er fand zwischen diesen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Es ist daraus zu schließen, daß Durchbruchblutungen nicht ausschließlich auf Hormonwirkung der untersuchten Präparate zurückzuführen sein kann. Inwieweit noch andere Ursachen dafür verantwortlich sind, läßt sich ohne zusätzliche Untersuchungen nicht klären. Komplikationen, die im Wochenbett oder im späten Puerperium auftraten, können möglicherweise im Zusammenhang mit der Gabe von Hormonen zur Laktationshemmung stehen. Diese Krankheitserscheinungen, wie Mastitis, fieberhafter Milchstau, Abszesse, Endometritis und pathologische postpartuale Blutungen, können wahrscheinlich in entsprechendem Anteil auch bei nicht stillenden Wöchnerinnen gefunden werden (HÜTHER und TEICHER, 1971)[41]. In unserer Reihe von 235 Frauen, die primär mit Hormonen abgestillt wurden, fanden wir nur Patientinnen aus der ABLACTON-Gruppe, die im späten Puerperium eine Thrombophlebitis bekamen.

Die Frage, inwieweit Hormone zur Laktationsinhibition und -suppression das Risiko der Thromboembolie erhöhen, ist noch nicht geklärt. DANIEL (1967, 197o)[14,17] fand eine signifikant höhere Inzidenzrate von Thromboembolie bei Frauen, die mit Diethylstiloestrol abgestillt wurden. Er konnte ein Ansteigen des Faktors IX im Plasma bei Frauen nachweisen, die im Puerperium Östrogene verabreicht bekamen. Der Plasmaspiegel war

höher als in der späten Schwangerschaft oder im Puerperium bei nicht stillenden Frauen (DANIEL et al.,1968)[15].
JEFFCOATE et al. (1968)[44] bezweifeln,ob Laktationshemmung mit Östrogenen das Risiko der puerperalen Thromboebolie in stärkerem Maße negativ beeinflußt als Alter und Methode der Entbindung (Sectio,Zange).In einer großen Untersuchungsreihe an 5ooo Frauen,die Östrogene zur Laktationshemmung bekamen, war die Rate an Oberflächlicher und tiefer Venenthrombose äußerst gering.(GUNTHER,1968)[35].
LENAHAN (1967)[54] untersuchte die Wirkung von Quinestrol auf die Plasma-Faktoren,und fand zwischen der Medikamentengruppe und der Placebogruppe keinen signifikanten Unterschied.Die Literatur über diese Thema ist sehr umfangreich,die Diskussion noch nicht abgeschlossen: STEWART et al. (1969)[83];MILLAR et al. (1968)[59].

4.5. Klinische Empfehlung

Auf Grund unserer Untersuchungen erscheinen uns die Präparate ABLACTON und ESTROVIS 4ooo gleichermaßen zur hormonalen Laktationshemmung geeignet.Die Differenz hinsichtlich der Wirkungsspezifität ist nach unseren Ergebnissen statistisch nicht signifikant.Das Kontrazeptivum ANOVLAR 21 läßt sich ebenfalls zur Laktationsinhibition verwenden,gegenüber den anderen Präparaten traten in dieser Serie in rund 9% der Fälle häufiger starke Brustsymptome auf.Der Blutungsbeginn liegt bei ANOVLAR 21 und ABLACTON gegenüber ESTROVIS 4ooo signifikant früher.

Das sollte in allen Fällen berücksichtigt werden,bei denen die frühzeitige Aufnahme der Zyklustätigkeit aus therapeutischen oder anderen Gründen (z.B. Beginn einer hormonalen Kontrazeption) wünschenswert ist.Hinsichtlich der Dauer des Wochenflusses zeigte ESTROVIS 4ooo eine Verzögerung,außerdem war in dieser Gruppe das Rebound-Phänomenam häufigsten zu sehen.Blutungsatypien beobachteten wir in der ESTROVIS 4ooo - Gruppe seltener als in den beiden anderen Reihen.Dort lag die größte Häufung bei ABLACTON.InBezug auf Nebenwirkungen ergeben sich keine klinischen Auffälligkeiten.

Die Applikationsform ist bei ABLACTON und ESTROVIS 4ooo einfach,da die einmalige Gabe in der Mehrzahl der Fälle ausreichend ist.Durch die wechselnde Tablettenanzahl und durch die Dosierung über mehrere Tage könnte bei ANOVLAR 21 eine Kontrolle über die regelrechte Einnahme schwer werden,besonders wenn die Wöchnerinnen vor Abschluß der Medikation die Klinik verlassen oder das Pflegepersonal stark überlastet ist.

Da pflegerische Maßnahmen bei den untersuchten Präparaten nur bei ungenügendem Abstillerfolg notwendig werden,sind Wöchnerinnen und auch das Pflegepersonal ansonsten weitgehend entlastet.

Bei Beachtung der Wirtschaftlichkeit[x] ist ANOVLAR 21 finanziell auffallend günstig,was bei der Wahl der Therapie mit in die Überlegungen eingehen kann.

Empfehlungen zur klinischen Verwendung von einem Präparat

können nicht eindeutig gemacht werden.So,wie im Einzelnen die Schwerpunkte gesetzt werden,wird entsprechend das eine oder andere Medikament bevorzugt seine Anwendung finden.

---

x: Handelspreise ohne Vergünstigungen:

ANOVLAR 21	: 21 Tabletten	=	5.95DM
ESTROVIS 4ooo	: 2 Tabletten	=	15.75DM
ABLACTON	: 1 Cit.	=	11.5oDM

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit haben wir versucht, einen Beitrag zum Problemkreis der hormonalen Laktationshemmung zu leisten. An 235 Wöchnerinnen wurde die laktationsinhibitorische Wirkung der Präparate ABLACTON, ANOVLAR 21, und ESTROVIS 4ooo in Hinblick auf den postpartualen Blutungsbeginn untersucht. Wir beschrieben die Physiologie des Laktationsvorganges, und versuchten, einen Überblick über die Geschichte und Methode der hormonalen Laktationshemmung und -unterdrückung zu geben. Nach Berücksichtigung von Indikation und Kontraindikation wurden die Probandinnen nach dem Randomisierungsverfahren auf die Präparategruppen verteilt. Die Versuchsanordnung war ohne Placebokontrolle.

Nach einer vierstelligen Erfolgsskala fanden wir einen sehr guten bis guten Abstillerfolg in 61% der Fälle bei ESTROVIS 4ooo, 59,5% bei ABLACTON und 52% bei ANOVLAR 21.

Wir machten den Signifikanztest nach Chi-Quadrat und akzeptierten mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $2\alpha = 0{,}05$ die Nullhypothese für das Ereignis "Abstillerfolg" bei den Präparaten ABLACTON und ESTROVIS 4ooo.

Für das Merkmal "Blutungsbeginn" ergab sich nach Chi-Quadrat mit der Signifikanzwahrscheinlichkeit von $2\alpha = 0{,}05$ ein signifikant früherer postpartualer Blutungsbeginn für ABLACTON gegenüber ANOVLAR 21 und für ANOVLAR 21 gegenüber ESTROVIS 4ooo

Wir diskutierten die Nebenerscheinungen wie Rebound-Phänomen, Metrorrhagien, Dauer der Lochien und die Casuistik klinischer Befunde.

Die Anforderungen,die wir an ein ideales hormonales Präparat zur Laktationsinhibition stellten,sahen wir in nicht allen Punkten erfüllt.
Trotzdem glauben wir,ABLACTON und ESTROVIS 4ooo gleichermaßen als Medikation zur Laktationshemmung empfehlen zu können;auch ANOVLAR 21 läßt sich erfolgreich zur Verhinderung des Milcheinschusses einsetzen.
Der termingerechte,aber spätere Blutungsbeginn in der ESTROVIS 4ooo -Gruppe sollte berücksichtigt werden,wenn therapeutische Notwendigkeiten bestehen.
Die gestaffelte und langfristigere Medikation von ANOVLAR 21 kann leichter zu Einnahmefehlern führen als bei ESTROVIS 4ooo und ABLACTON,deren einmalige Verabreichung übersichtlich und für das Pfleg epersonal einfacher zu handhaben ist.
Die finanzielle Belastung besonders bei häufiger Anwendung im klinischen Bereich ist auffallend gering bei Anwendung des Präparates ANOVLAR 21,und sollte unbedingt mitbeachtet werden.

Die Erfahrungen und Ergebnisse zur hormonalen Laktationshemmung und -unterdrückung sind zum Teil sehr unterschiedlich.
Das ideale Präparat hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkung ist noch nicht gefunden,ergänzende Untersuchungen wären wünschenswert.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ARRATA, W.S.M. et al. — A Study on Ovulation Inhibition by Quinestrol. Inter.J.Fertil. 14, 297, 1967

2. BARE, Wesley — Double-blind evaluation of two androgen-estrogen preparations and a placebo for suppression of lactation. Am.J.Obstet.Gynec. 87,II,276,1963

3. BARNS, Douglas — Suppression of postpartum lactation and prevention of breast engorgement in nonnursing mothers. Amer.J.Obstet.Gynec. 81,339,1961

4. BEACH, V.L. et al. — Fate of Orally Administrated Quinestrol and Ethinyl Estradiol in Rabbits. Int.J.Fertil. 12, 148, 1967

5. BOOKER, David et al. — Control of postpartum breast engorgement with oral contraceptives. Amer.J.Obste.Gynec.98,1099, 1967

6. BORGLIN, Nils — Effect of estriol breast engorgement and lactation in nonnursing mothers. Amer.J.Obstet.Gynec.81,335, 1961

7. BORGLIN, Nils — Effect of Oral Contraceptives on Lactation. Fertil.Steril. 22, 39, 1971

8. BOWMAN, James — Experience with Oral Contraceptives in the immediate Puerperium: Effect on Breast-Engorgement and Menstrual Flow. Fertil.Steril. 21, 39, 1970

9. BRUNI, G. et al. — Comparison between Quinestrol Capsules and Tablets Given in a Single Dose for Inhibition of postpartum Breast Manifestations. Arzneimittel-Forschung 20, 1884, 1970

10. CAMPBELL, R.C. — Statistische Methoden für Biologie und Medizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971

11. CARGILL et al. — Secretion of Ethinylestradiol and Its 3-Cyclopentyl Ether in the Milk of Lactating Rats. Proc.Soc.Exptl.Biol. and Med. 131, 1362, 1969

12. COHEN, D.R., HANKIN, H. — Endometrial and Safety Studies during Quinestrol Therapy. Int.J.Fertil. 12, 203, 1967

13. CLOSS, H.P. — Zur Frage eventueller Blutungsanomalien als Folge hormonaler Laktationshemmung. Geburtsh.u.Frauenheilk. 32, 322, 1972

14. DANIEL, D.G., CAMBELL, H., TURNBELL, A.C. — Puerperal Thromboembolism and Suppression of Lactation. The Lancet II, 287, 1967

15. DANIEL, D.G. et al. — Increased Factor IX Levels in Puerperium during Administration of Diethylstilboestrol. Brit.med.J. I, 801, 1968

16. DANIEL, D.G. et al. — Puerperal Thromboembolism. Brit.med.J. 4, 451, 1968

17. DANIEL, D.G. — Estrogens and puerperal thromboembolism.Amer.Heart J.78,720,1970

18. DAVIDSMEYER, Ingo — Die Möglichkeit der Laktationshemmung mit Norethisteron (17α-Äthinyl-19-nor-testosteron). Dt.Med.Wschr. 85, 2183, 1960

19. DODEK, M. — Intrapartum Inition of Lactation Controll with a Long-acting Androgen. JAMA 154, 309, 1954

20. ECKARDT, Friedrich — Über Stillprobleme. Med.Welt 34, 1759, 1962

21. EPSTEIN, J.A. — Gonadotropin-Inhibiting Effects of Quinestrol in Patients with Gonadal Failure. Int.J.Fertil. 12, 239, 1967

22. FAUVET, E. — Die Theorie der Laktation. Archiv für Gynäkologie 178, 104, 1950

23. FERNANDEZ, E. — Suppression of Lactation by a single Injection of an Estrogen-Progesteron-Androgen Combination. J.of Phil.Med.Ass. 46, 4, 183, 1970

24. FINKE, L. — Das Stillen im Wochenbett. Med.Klin. 59, Nr.2, 81, 1964

25. FIRTH, Peter S. — Inhibition of Lactation. Brit.med.J. 1, 254, 1969

26. FLOREK, E. — Untersuchungen zur hormonellen Abstillung. Praxis 55, 1169, 1966

27. FOLEY, W.E. — Influence of hormone dosage and time of administration on suppression of lactation. Amer.J.Obstet.Gynec. 82, 856, 1961

28. FOSS and PHILIPS — The suppression of lactation by oral oestrogen therapy. Brit.med.J. 2, 887, 1938

29. FRIEDMANN, E.A. SACHTLEBEN, M.R. — Oxytocin in lactation: clinical application. Amer.J.Obstet.Gynec. 82, 846, 1961

30. GACHEV, Emannuel — On the Mechanism of Blocking Lactation through Diuretics. Arzneimittelforschung 18,738,1968

31. Documenta GEIGY — Wissenschaftliche Tabellen. J.R.Geigy AG, Pharma, Basel 1969 (Hrsg.)

32. GIANNINA, Thomas et al. — General Biology of Quinestrol. Int.J.Fertil. 12, 142, 1967

33. GILLIBRAND, P.N. — Inhibition of Lactation with Combined Oestrogen and Progesteron. Brit.med.J. 4, 769, 1968

34. GOLD, Jay, COHEN, R. — Hormone Therapy to Control Postpartum Breast Manifestations. Amer.J.Obstet.Gynec.78, 86, 1958

35. GUNTHER, Mavis, KOHORN, Ernest — Oestrogens and Puerperal Thrombosis. Brit.med.J. 4, 769, 1968

36. HALFPAP, E., FARIDANI, S. Zum Abstillen mit Hygroton. Zbl.Gynäk., 85.Jg., 1963, H.6

37. HAUSER, G.A., GRÜNINGER, B. Zur Frage der endokrinen Laktationshemmung im Wochenbett. Praxis 5, 109, 1960

38. HEMPEL, H. Der Einfluß der Schnittentbindung auf das Schicksal der Kinder und die Stillfähigkeit der Mütter. Das Deutsche Gesundheitswesen 35, 1090, 1952

39. HEPP, H. Hemmung der Laktation mit Estrovis 4000 und Ablactyon. Geburtsh.u.Frauenheilk. 32, 471, 1972

40. HODGE, Colin, CARLISLE, J.S. Relief of Pain During Suppression of Lactation. J.Obstet.Gynec.Brit.Commw. 76, 66, 1969

41. HÜTHER, K.J., TEICHER, H. Hemmung und Unterdrückung der Laktation mit Estrovis 4000. Med.Klin. 66, 357, 1971

42. ILIYA, A. Testosterone Enanthate (18o mg) and Estradiol Valerate (8 mg) for Suppression of Lactation. A Double-blind Evaluation. Obstet.Gynec. 27, 643, 1966

43. JANTZEN, K. et al. Der Serumgehalt an laktotropen Hormon vor und nach der Geburt. Archiv. Gynäk. 204, 211, 1967

44. JEFFCOATE, T.N.A. et al. Puerperal Thromboembolism in Relation to the Inhibition of Lactation by Oestrogen Therapy. Brit.med.J. 4, 19, 1968

45. KAISER, R. Erfahrung mit kombinierten Ovarialhormonen zur Laktationsverhinderung. Münch.Med.Wschr. 94, 2029, 1952

46. KAMAL, I. Clinical, biochemical, and experimental studies on lactation. I. Lactationspattern in Egyptian women. Amer.J. Obstet. Gynec. 105, 314, 1969

47. KAMAL, I.
Clinical, biochemical, and experimental studies on lactation. II Clinical effects of gestagens on lactation.
Amer.J.Obstet.Gynec.105, 324, 1969

48. KATZMAN, Bertram
Use of Androgen-Estrogen Combination to prevent Pain and Lactation in the Puerperium.
Amer.J.Obstet.Gynec. 63, 1338, 1952

49. KING, G.
Prevention of puerperal Breast Engorgement with large Dose of long-acting Estrogen.
Amer.J.Obstet.Gynec. 78, 80, 1959

50. KOETSAWANG, S.
Effects of Oral Contraceptives on Lactation.
Fertil.Steril. 23, No.1, 24, 1972

51. KURZROK, Raphael
The Inhibition of Lactation during the Puerperium by Testosterone Propionate.
Endocrinology 23, 476, 1938

52. KOSAR, W.
The Use of Dienestrol to Inhibit Lactation in Nonnursing Mothers.
Amer.J.Obstet.Gynec. 65, 639, 1953

53. LEE, Geun Su
Suppression of Postpartum Lactation in Nonnursing Mothers.
Korean J.Obstet.Gynec. 15, 1:17, 1972

54. LENAHAN, Jane
Effect of Quinestrol on the Coagulation Mechanism.
Int.J.Fertil. 12, 271, 1967

55. MARKIN, Karl
A comparative controlled study of hormones used in the prevention of postpartum breast engorgement and lactation.
Amer.J.Obstet.Gynec.80, 128, 1960

MARTIUS, H.
Lehrbuch der Geburtshilfe
(Hrsg.: G. Martius)
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1971, 7.Aufl.

57. MARTIUS, G.
Wann sollen Laktationshemmer injiziert werden?
Geburtsh.u.Frauenheilk. 29, 385, 1969

58. MacDONALD, D. et al. Suppression of Lactation. A Double-blind Trial. Lancet II, 623, 1965

59. MILLAR, D.G., ROBERTSON, E.G. Puerperal Thromboembolism. Brit.med.J. 4, 452, 1968

60. MORARI, Manfred Laktationshemmung durch Zwischenhirndämpfung. Geburtsh.u.Frauenheilk. 17, 249, 1957

61. MORRIS, John Lactation Inhibition with Quinestrol. Int.J.Fertil. 12, 261, 1967

62. MORRIS, John Inhibition of Puerperal Lactation. Double-blind Comparison of Chlorothianesene, Testosterone Enanthate with Estradiol Valerate and Placebo. Obstet.Gynec. 36, 107, 1970

63. OHLENROTH, G., MOOSBURGER, M. Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über die laktationshemmende Wirkung von Östradiolbenzoat, Norethisteronazetat und deren Kombination. Geburtsh.u.Frauenheilk. 32, 340, 1972

64. PASTEELS, I.L. Inhibition de la sécrétion de prolactine par lérgocornine et la 2-Br-α-ergocryptine: action directe sur l'hypophyse en culture. Annales d'Endocrinologie 32, 188, 1971

65. PICHETTE, I.W. Relief of Postpartum Breast Engorgement and Suppression of Lactation. Use of a long-acting androgenic hormone preparation, Delatestryl. Obstet.Gynec., Vol.19, No.3, 363, 1957

66. LoPRESTO, Benjamin Prevention of Postpartum Lactation by Administration of Deladumone During Labor. JAMA, 169, 250, 1959

67. PSCHYREMBEL, W. Praktische Geburtshilfe. Für Studierende und Ärzte. Walter de Gruyter Verlag, Berlin 1967

68. RATNER, A., MEITES, J. Depletion of Prolactin-Inhibiting Activity of Rat Hypothalamus by Estradiol or Suckling Stimulus. Endocrin. 75, 377, 1969

69. RICE-WRAY, E. et al. Erfahrungen mit dem oralen Kontrazeptivum Anovlar. Med.Klin. 61, 959, 1966

70. RIENZO, J. The Use of Hormones for the Prevention of Breast Engorgement and Lactation. Amer.Obstet.Gynec. 66, 1248, 1953

71. ROBERT, E. sen. Inhibition of Lactation. Brit.med.J. 1, 255, 1969

72. ROLAND, Maxwell The use of various endocrine preparations in the suppression of lactation: a comparative study in 800 cases. Amer.J.Obstet.Gynec. 70, 1004, 1957

73. ROSENBERG, H., POTS, P. Vergleichende Untersuchung über den laktationshemmenden Effekt der Sexualhormone und des Para-oxy-propiophenons. Zschr.Geburtsh. 158, 104, 1962

74. SAR, M., MEITES, J. Effect of Suckling on Pituitary Release of Prolactin GH and TSH in Postpartum Lactating Rats. Neuroendocrinology 4/5, 25, 1969

75. SLUNSKY, R. Zum Abstillen mit einer Injektion Ablacton Schering. Zbl.f.Gynäk. 18, 596, 1972

76. SULMAN, F.G. Hypothalamic control of lactation. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1970

77. SCHNEIDER, Jan The Suppression of Lactation: An Objektive Study. Obstet.Gynec. 24, No.2, 294, 1964

78. SCHOLZ, H. — Indikationen, Methodik und Ergebnisse des Abstillens an der Frauenklinik Berlin-Neukölln. Geburtsh.Frauenheilk. 21, 565, 1961

79. SCHOLZ, H. — Ergebnisse der hormonalen Laktationshemmung und -unterdrückung. Med.Welt 27, 1617, 1967

80. SCHOLZ, H. — Therapeutische Inhibition und Suppression der Laktation mit Quinestrol. Med.Welt, Nr.5, 192, 1971

81. SCHREIBER, M. — Untersuchungen über die Häufigkeit des Stillens und die Gründe für das Abstillen. Med.Welt 16, 299, 1965

82. STEIN, W. — An Evaluation of a Combination of Testosterone Enanthate with Estradiol Valerate (Deladumone) for the Inhibition of Lactation. Amer.J.Obste.Gynec. 76, 108, 1958

83. STEWART, K. et al. — Suppression of Lactation. Brit.med.J. 2, 249, 1969

84. TOAFF, R. — Inhibition of Lactogenesis by Combined Oral Progesterone and Oestrogens. Lancet II, 322, 1963

85. UFER, Joachim — Hormontherapie in der Frauenheilkunde. Grundlagen und Praxis. Walter de Gruyter Verlag, Berlin-New York 1972, 4.Aufl.

86. VARGA, L. — Unterdrückung der puerperalen Laktation mit einem Sekale Präparat. Eine Doppel-blind Studie. Brit.med.J. 2, 743, 1972

87. WATROUS, J. et al. — Lactation Inhibition by Deladumone injected during Labor or just after Delivery. JAMA 169, 246, 1959

88. WEISER, P., KÜMMEL, J. — Die postpartale Amenorrhoe. Med.Klin. 57, II, 1893, 1962

89. ZILLIACUS, H.
SIENER, H.

Physiologie und Pathologie der Laktation.
"Gynäkologie und Geburtshilfe"
Zander, J. (Hrsg.)
Thieme Verlag, Stuttgart, II,998, 1967

LEBENSLAUF

Am 25.Februar 1948 wurde ich, Harriet Ines Wossidlo, in Hamburg geboren.

Mein Vater, Dr.med. Diether Wossidlo, geboren am 27.4.1920, in Berlin, ist Facharzt für Urologie in Berlin-Spandau.

Meine Mutter, Dr.med. Herta Wossidlo, wurde am 11.11.1920 in Berlin geboren. Sie ist Praktische Ärztin in Berlin-Wilmersdorf.

Ich besuchte von 1954 bis 1960 die IV. Grundschule in Berlin-Wilmersdorf. Von 1960 bis 1967 besuchte ich den Neusprachlichen Zweig der Hildegard-Wegscheider-Schule in Berlin-Grunewald. Dort bestand ich 1967 das Abitur.

Im Sommersemester 1967 wurde ich für das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin zugelassen. Dort machte ich im Wintersemester 1969/70 das Physikum. Auch den klinischen Teil des Studiums setzte ich in Berlin fort.

Am 14.2.1974 bestand ich die Ärztliche Prüfung an der Freien Universität Berlin mit der Note 'sehr gut'.

Studienaufenthalt: Vierwöchige Famulatur an dem Geburtshilflichen Krankenhaus der Universität Dublin.